

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

Factores pronósticos relacionados con la sintomatología del tracto urinario inferior y la disfunción eréctil en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con braquiterapia de baja tasa mediante semillas de I¹²⁵

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Leticia López Martín

Directores

Carmen González Enguita
Ángel Borque Fernando

Madrid, 2017

Índice

1-INTRODUCCIÓN	4
1.1 Consideraciones generales sobre el cáncer de próstata(CaP)	5
1.1.1 Epidemiología	5
1.1.2 Factores de riesgo.....	6
1.1.3 Presentación clínica.....	10
1.1.4 Diagnóstico precoz.....	10
1.1.5 Diagnóstico.....	13
1.1.6 Histopatología	34
1.1.7 Diagnóstico radiológico; estudio extensión	39
1.1.8 Clasificación TNM del año 2009	41
1.1.9 Tratamiento y seguimiento.....	44
1.2 Consideraciones generales sobre la braquiterapia	60
1.2.1 Esbozo histórico	60
1.2.2 Tipos de braquiterapia en el cáncer de próstata (CaP)	61
1.2.3 Descripción de la técnica.....	62
1.2.3 Indicaciones del tratamiento.....	66
1.2.4 Contraindicaciones del tratamiento.....	67
1.2.6 Seguimiento.....	69
1.2.7 Resultados oncológicos	70
1.2.8 Tumores secundarios radioinducidos	71
2- HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	72
2.1. Objetivo principal	74
2.2. Objetivos secundarios	74
3- MATERIAL Y MÉTODOS	75

3.1	Ámbito del estudio.....	76
3.2	Obtención de los datos.....	76
3.3	Población del estudio.....	76
3.4	Variables estudiadas	82
3.4.1	Variables demográficas	82
3.4.2	Variables pre-braquiterapia	83
3.4.3	Variables relacionadas con la braquiterapia.....	84
3.4.4	Variables durante el seguimiento	84
3.5	Confidencialidad de los datos	85
3.6	Análisis estadístico	85
4-	RESULTADOS.....	87
4.1	Características clínicas.....	88
4.2	Características patológicas del tumor	90
4.3	Características de la técnica de LDR-BT.....	90
4.4	Tiempo de seguimiento de la serie	92
4.5	Incidencia de recidiva bioquímica y mortalidad.....	93
4.6	Sintomatología del Tracto Urinario Inferior (STUI)	94
4.6.1	IPSS.....	94
4.6.2	Análisis bivalente de las variables clínicas y patológicas en relación con la sintomatología miccional	98
4.6.3	Análisis multivalente de las variables clínicas y patológicas en relación con la sintomatología miccional	110
4.6.4	Toxicidad urinaria tardía	110
4.7	Función eréctil a largo plazo.....	112
4.7.1	Análisis de las variables clínicas y patológicas en relación con la DE.....	113
4.8	Toxicidad rectal tardía	123
5-	DISCUSION	124

5.1 Factores relacionados con la sintomatología miccional	128
5.2 Factores relacionados con la función eréctil.....	139
5.3 Toxicidad Gastrointestinal	145
5.4 Limitaciones del estudio.....	147
6- CONCLUSIONES	148
7-BIBLIOGRAFIA	151

1-INTRODUCCIÓN

1.1 Consideraciones generales sobre el cáncer de próstata (CaP)

1.1.1 Epidemiología

El carcinoma de próstata (CaP) es el tumor más frecuente en Europa en varones por encima de los 70 años de edad⁽¹⁾. Representa el 12% de los casos de cáncer de nuevo diagnóstico en Europa⁽²⁾. Su incidencia es alta en los países del norte y oeste de Europa (>200 casos por 100.000 habitantes)⁽¹⁾.

En España también es uno de los tumores más prevalentes. Cada año se diagnostican 19.107⁽²⁾. La incidencia estimada en la población española es de 70,75 por cada 100.000 varones⁽³⁾. Un 41,3% de los casos se diagnostican entre los 60 y los 70 años⁽²⁾.

La incidencia de CaP localizado ha aumentado desde la introducción de la determinación del antígeno prostático específico (PSA), a la vez que la enfermedad metastásica ha disminuido⁽⁴⁾. Durante la pasada década, la supervivencia por CaP a los 5 años aumentó desde el 73,4% en el periodo de 1999 a 2001 hasta el 83,4% de 2005 a 2007⁽⁵⁾.

Debido a este incremento de la esperanza de vida en los varones y al aumento de la incidencia de CaP, también se espera que los costes derivados del tratamiento de la enfermedad aumenten, calculándose un coste total supere los 8,43 billones de euros en Europa ⁽⁶⁾. En España estos costes ascendieron hasta 179 millones de euros en el año 2006⁽⁶⁾.

1.1.2 Factores de riesgo

Las causas que determinan el riesgo de desarrollar un CaP no están claramente definidos si bien se conoce que existen tres factores notoriamente reconocidos como son la edad, la raza y la herencia genética⁽⁶⁾.

Edad

El CaP raramente es diagnosticado en hombres menores de 50 años, en quienes representa solo el 2% de todos los casos^(7,8). La edad promedio al momento del diagnóstico es de 69 años⁽²⁾. El 63% de los casos es diagnosticado después de los 65 años⁽⁷⁾.

A los 85 años de edad, el riesgo acumulado de CaP diagnosticado es muy variable, desde 0,5% hasta 20% en todo el mundo, independientemente de las evidencias surgidas en autopsias de lesiones microscópicas en alrededor del 30% de los varones en la cuarta década, del 50% de los hombres en la sexta década y más del 75% de los varones mayores de 85 años⁽⁷⁾.

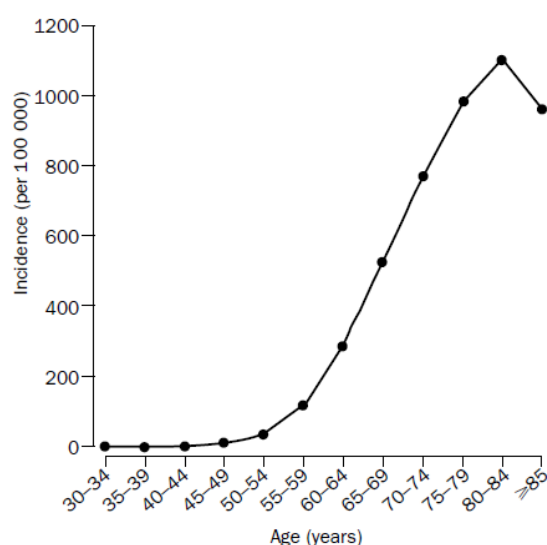


Fig 1. Incidencia de CaP según edad en Suecia entre 1995-1999

Historia familiar

El 5,7% de los varones diagnosticados de CaP tienen antecedentes familiares, de los cuales el 93% eran padres y/o hermanos⁽²⁾.

El riesgo de desarrollar un CaP entre familiares se incrementa con el número de individuos afectados en la familia y decrece con la edad al diagnóstico de la enfermedad⁽⁷⁾, de tal manera que si existe un familiar de primer grado afectado el riesgo se duplica, aunque si son dos o más los familiares de primer grado afectados, el riesgo se multiplica de 5 a 11 veces⁽⁶⁾.

Realmente sólo un 9% padece verdadero CaP hereditario, definido como tres o más familiares afectados o al menos 2 familiares que han desarrollado la enfermedad a edades tempranas. En estos pacientes la enfermedad comienza 5 a 7 años antes que los casos espontáneos⁽⁶⁾. Algunos autores han confirmado asociación de CaP hereditario o familiar con el gen HPC1⁽⁷⁾.

Raza

La incidencia de CaP difiere ampliamente entre distintas áreas geográficas (fig 2). Las tasas más bajas se encuentran en Asia, especialmente entre la población china de Tianjin (1,9 casos por cada 100.000 habitantes y año) y las más altas en América del Norte y Escandinavia, especialmente entre la población estadounidense afroamericana (137 casos por cada 100.000 habitantes y año)^(7,8).

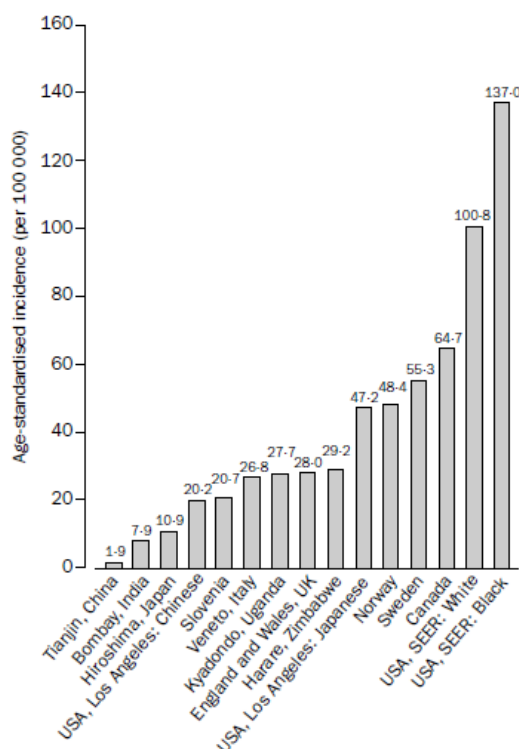


Fig 2. Tasas de incidencia de CaP estandarizadas por edad (por 100.000 habitantes)

Estudios de migración han demostrado que la incidencia de CaP aumenta cuando una persona se traslada desde una región con baja incidencia de CaP a una región con una alta incidencia. Estos hallazgos sugieren que existen otros factores que afectan al riesgo de progresión de una enfermedad latente a una enfermedad clínica⁽⁷⁾.

Otros factores

La hipertensión arterial (HTA) y un perímetro abdominal superior a 102 cm aumentan el riesgo de CaP en un 15% y un 56% respectivamente⁽⁶⁾.

La ingesta de grandes cantidades de ácido linoleico, ácidos grasos poliinsaturados y calcio se han asociado con el desarrollo de CaP. El riesgo de desarrollar CaP es 1,32 veces más frecuente entre los varones que consumen más de 600mg diarios de calcio que en aquellos que consumen menos de 150mg. La carne es una fuente de ácidos grasos⁽⁷⁾.

Los tomates contienen licopenos, carotenoides y potentes antioxidantes. La ingesta de productos derivados del tomate, en especial la salsa de tomate, se asocia con una disminución del riesgo de CaP⁽⁷⁾.

El selenio es un elemento que inhibe la carcinogénesis incluyendo el desarrollo de tumores en la próstata⁽⁷⁾.

La vitamina E o tocoferol es una vitamina grasa soluble que tiene efectos antioxidantes con actividad particular en la oxidación, induciendo daño en el DNA⁽⁷⁾.

Los andrógenos juegan un papel importante en el desarrollo de la próstata y el tratamiento del CaP. En 1914 Huggins recibió el Premio Nobel por su estudio del papel de los andrógenos en esta enfermedad. La próstata convierte la testosterona en dihidrotestosterona, transformando el metabolismo hormonal. La retirada de la testosterona mediante castración médica o quirúrgica es un conocido tratamiento del CaP y es eficaz en el 75-80% de los pacientes con CaP metastásico. Sin embargo, los datos epidemiológicos que demuestren importantes diferencias en las concentraciones de andrógenos en los pacientes con CaP son pocos⁽⁷⁾.

Los inhibidores de la 5 α -reductasa (5ARIs) tienen un cierto efecto en la prevención o retraso del desarrollo de CaP (25% de los tumores Gleason 6)⁽⁶⁾.

No se ha encontrado una asociación consistente entre el CaP y otras hormonas como los estrógenos, la insulina y la leptina⁽⁷⁾.

Se demostró que valores altos de factor de crecimiento insulínico I aumentaban el riesgo de CaP de 1,7 a 4,3 veces comparado con aquellos varones que tenían valores más bajos⁽⁷⁾.

Otros factores como el tabaco, consumo de alcohol, vasectomía y la actividad física han sido investigados en diversos estudios pero la conclusión general es que no afectan el riesgo de CaP⁽⁷⁾.

1.1.3 Presentación clínica

El CaP rara vez produce síntomas en estadios precoces. La presencia de manifestaciones clínicas sugiere una enfermedad clínicamente avanzada o metastásica.

El CaP localmente avanzado puede ocasionar síntomas urinarios, obstrucción ureteral asociado en ocasiones con fracaso renal, hemospermia y, con mucha menos frecuencia, impotencia.

Las manifestaciones del CaP metastásico incluyen dolor óseo, fracturas óseas patológicas, anemia y edema de los miembros inferiores por compresión del sistema de drenaje linfático y menos frecuentemente, fibrosis retroperitoneal maligna, síndromes paraneoplásicos y coagulación intravascular diseminada⁽⁴⁾.

1.1.4 Diagnóstico precoz

Los estudios randomizados sobre la detección precoz del CaP con mayor número de pacientes fueron publicados en el año 2009 con resultados contradictorios.

En el estudio Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (fig 3 y 4), tras 7 años de seguimiento, la incidencia de muerte por cada 10000 personas /año fue de 2,0 en el grupo de *screening* frente a 1,7 en el grupo control, con unos resultados muy similares a los 10 años de seguimiento⁽⁹⁾.

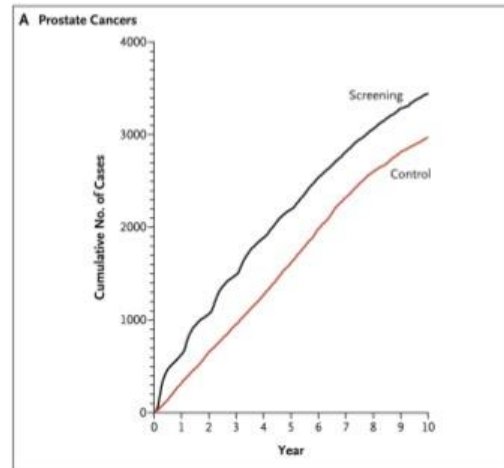


Fig 3. Riesgo acumulado de CaP según el estudio Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial

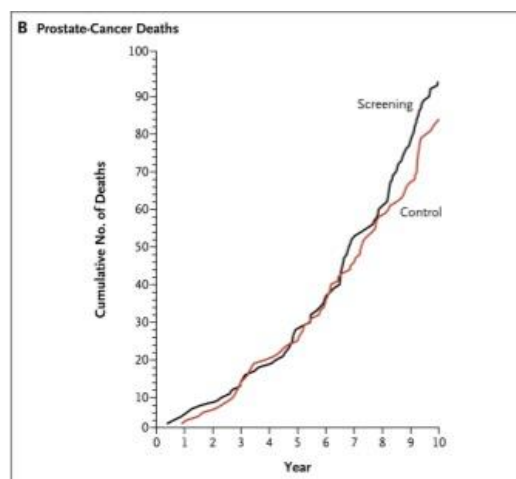


Fig 4. Riesgo acumulado de muerte por CaP según el estudio Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial

Sin embargo, en el estudio European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (fig 5), tras 9 años de seguimiento, la incidencia acumulada de CaP en el grupo sometido a *screening* fue del 8,2% mientras que en el grupo control fue del 4,8%⁽¹⁰⁾.

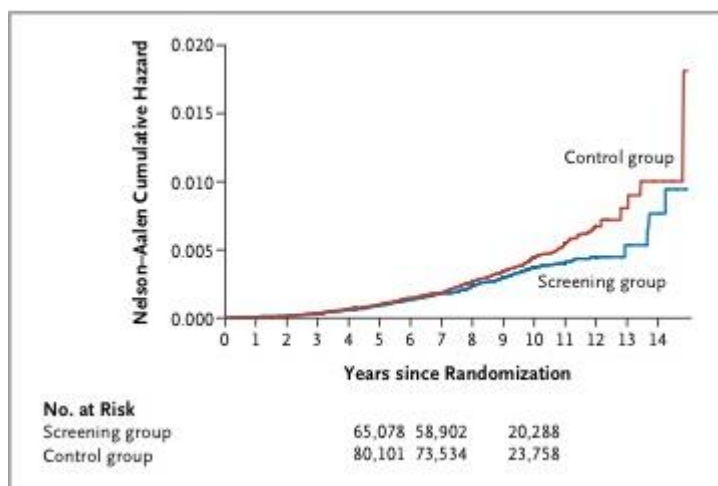


Fig 5. Riesgo acumulado de muerte por CaP según el estudio *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*

Se demostró una reducción de la mortalidad del 21% (1,07 muertes por cada 1000 varones), lo que significa que 1410 hombres tendrían que someterse a estas pruebas y 48 casos necesitarían recibir un tratamiento para prevenir una muerte por CaP⁽¹⁰⁾. Con un seguimiento medio de 11 años, el número de varones que necesitaron ser sometidos a pruebas descendió a 1055 y el número de pacientes que necesitó un tratamiento a 37⁽¹¹⁾. Los resultados mejoraron con el seguimiento de los pacientes a 13 años, donde el número de varones sobre el que hay que realizar el screening para reducir el riesgo de muerte por CaP cambia a 781 y el número de pacientes que necesita tratamiento para prevenir una muerte desciende a 27⁽¹²⁾.

Este tipo de análisis están asociados también con un alto riesgo de sobrediagnóstico (17%-50%)⁽²⁾ ya que muchos tumores de próstata no progresarán o tendrán una progresión muy lenta, permaneciendo asintomáticos de por vida.

Las guías de práctica clínica de CaP de la Asociación Europea de Urología (EAU) recomiendan realizar *screening* oportunista en aquellos varones de más de 50 años, aquellos que tienen más de 45 años y una historia familiar tanto por la rama materna como paterna de CaP o los que son de raza afroamericana, así como los que tienen valores de PSA >1 ng/ml a los 40 años y/o los que tienen un PSA > 2ng/ml a los 60 años, ya que tienen mayor riesgo de padecer CaP⁽¹⁾.

Se debería realizar una determinación en sangre de PSA y un tacto rectal (TR) cada 2 años en aquellos varones bien informados al respecto que inicialmente tengan riesgo de padecer CaP o cada 8 años en aquellos otros sin tal riesgo⁽¹⁾.

Los varones con una esperanza de vida inferior a 15 años probablemente no se beneficien de este tipo de estudios^(1,6,13).

1.1.5 Diagnóstico

El PSA y el TR son pruebas complementarias que se recomiendan en combinación como métodos para evaluar el riesgo de CaP ya que de esta manera se detecta una mayor proporción de tumores que cuando se utilizan de manera aislada⁽⁴⁾.

1.1.5.1 Antígeno Prostático Específico (PSA)

1.1.5.1.1 Características generales del PSA

El PSA fue identificado en humanos en 1970. Posteriormente fue purificado y caracterizado en 1979 por Wang y aislado en suero humano en 1980⁽¹⁴⁾. Es una glicoproteína de la familia de las calicreínas humanas, secretada en altas concentraciones en líquido seminal. Circula en formas unidas (complejos) y no unidas (libre) que pueden ser medidos mediante determinaciones analíticas⁽⁴⁾.

Es un marcador órgano-específico producido por las células epiteliales de la próstata. Sin embargo, no es un marcador cáncer-específico, ya que puede estar elevado también en otras enfermedades no malignas de la próstata⁽⁴⁾. Se comporta como un marcador continuo de manera que cuanto mayor es el valor de PSA, mayor es la probabilidad de CaP aunque también puede haber tumores prostáticos con niveles bajos de PSA⁽¹⁾.

1.1.5.1.2 Formas moleculares del PSA

Para mejorar la rentabilidad diagnóstica de este marcador se han propuesto diversas modificaciones séricas del PSA⁽¹⁾.

Densidad del PSA (PSAD)

Benson y cols (1992) sugirieron que ajustando el PSA en función del tamaño de la próstata, dividiendo el PSA por el volumen prostático, podría ayudar a distinguir los aumentos de PSA debidos a hiperplasia benigna de próstata de los causados por CaP⁽⁴⁾. Propusieron una PSAD $\geq 0,15$ para recomendar una biopsia de próstata⁽¹⁵⁾ en aquellos varones con PSA de 4 a 10 ng/ml que tuvieran un TR normal, aunque no todos los estudios han demostrado la utilidad de la PSAD en el diagnóstico del CaP⁽¹⁶⁾.

Velocidad del PSA (vPSA)

La velocidad de PSA se calcula mediante tres determinaciones séricas de PSA realizadas cada seis meses por un periodo superior a doce meses mediante la ecuación $\frac{1}{2} \times ([PSA2-PSA1]+[PSA3-PSA2])$.

Aunque de manera fisiológica pueden existir fluctuaciones a corto plazo en las determinaciones de PSA en presencia o ausencia de CaP, la velocidad de PSA (vPSA) se asocia con riesgo de CaP. Carter y cols (1992)⁽¹⁷⁾ demostraron que una velocidad de PSA $> 0,75$ ng/ml/ año era un marcador específico de la presencia de CaP en varones con concentración de PSA entre 4 y 10 ng/ml. Sin embargo, un metaanálisis de 2009 sugirió que la velocidad de PSA antes del tratamiento no aporta información adicional respecto de la evolución del CaP cuando se la compara con el PSA solo⁽¹⁸⁾.

PSA libre

Los varones con CaP tienen una fracción mayor de PSA sérico en forma de complejos y, por consiguiente, un porcentaje más bajo de PSA circulante en la forma no unida (PSA libre)⁽¹⁹⁾. Esta diferencia es debida a la expresión de isoformas de PSA por el tejido de la zona de transición en comparación con el tejido de la zona periférica.

Las variaciones de PSA libre están directamente relacionadas con la edad y el volumen de la próstata y de manera indirecta, con la concentración de PSA total⁽²⁰⁾.

El porcentaje de PSA libre mejora la capacidad de distinguir entre individuos con CaP en comparación con el PSA total solo⁽²¹⁾. La mayor utilidad de este porcentaje está en aquellos varones con concentraciones de PSA de 4 a 10ng/ml y glándulas prostáticas que a la palpación son benignas. Un valor límite de porcentaje de PSA libre del 25% detecta un 95% de los CaP al mismo tiempo que consigue evitar un 20% de biopsias innecesarias⁽²²⁾.

El porcentaje de PSA libre (con valor límite del 25%) y la PSAD (con umbral de 0,078) tienen una especificidad comparable, con una sensibilidad del 95%. La ventaja del porcentaje de PSA libre frente a la densidad PSA es que el primero no requiere la realización de una ecografía de próstata⁽²³⁾.

1.1.5.1.3 Factores que influyen en la concentración sérica del PSA

La concentración sérica de PSA está directamente relacionada con la edad y con el volumen prostático, que a su vez guarda una relación directa con la edad. El PSA aumenta aproximadamente 0,04 ng/ml al año, es decir, un 3,2% aproximadamente cada año⁽²⁴⁾.

En 1993 Oesterling propuso un sistema con el objetivo de incrementar la sensibilidad diagnóstica en varones jóvenes teniendo en cuenta las variaciones relacionadas con la edad y los cambios de volumen prostático. Los valores de normalidad máximos para este grupo serían expuestos en la siguiente tabla⁽²⁴⁾:

Rango edad (años)	Rango PSA (ng/ml)
40-49	0,0-2,5
50-59	0,0-3,5
60-69	0,0-4,5
70-79	0,0-6,5

Tabla 1. Rango normal de PSA según edad propuesto por Oesterling

Los individuos de raza negra sin CaP tienen concentraciones de PSA más altas que los de raza blanca⁽²⁵⁾.

Los andrógenos influyen en gran manera en la expresión sérica de PSA. En hombres que presentan hipogonadismo con bajas concentraciones de testosterona, el PSA sérico puede ser bajo debido a una menor expresión⁽²⁶⁾.

Los 5ARIs utilizados en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) han demostrado una reducción de la concentración sérica de PSA a los 6 meses de tratamiento y entorno al 50% sobre el basal^(27,28).

El CaP, la prostatitis y la HBP son los factores más importantes que influyen en la concentración sérica de PSA. El aumento de PSA puede indicar patología prostática, aunque no todos los varones con patología prostática presentan concentraciones elevadas de PSA, ya que el aumento de PSA no es específico de CaP⁽⁴⁾.

El tratamiento quirúrgico de la HBP también puede reducir la concentración sérica de PSA hasta un 32%⁽²⁹⁾ así como el tratamiento, médico o quirúrgico, de los tumores de próstata.

1.1.5.2 Tacto rectal

Whitmore, en 1956, fue el primero en usar la “palpabilidad” del CaP para estadificarlos y posteriormente Jewet, en 1975, subclasificó por primera vez la extensión local del tumor mediante TR. El TR se utiliza de forma sistemática para determinar si una lesión es palpable y para evaluar la extensión local de la enfermedad⁽⁴⁾.

Este debe realizarse al final de la exploración física. Habitualmente la próstata tiene el tamaño de una castaña y tiene una consistencia similar a la de la eminencia tenar del dedo pulgar contraída⁽⁴⁾. La mayoría de los CaP se localizan en la zona periférica de la próstata y pueden detectarse mediante la exploración rectal cuando el volumen del tumor es mayor de 0,2 ml. Tan sólo el 18% de los tumores prostáticos se detectan mediante TR independientemente de los valores de PSA⁽¹⁾. Sin embargo, tiene una escasa sensibilidad (52%)^(30,31) y falta de reproducibilidad que puede tanto sobreestimar como infraestimar la extensión de la enfermedad.

1.1.5.3 Otros biomarcadores

Hasta un 75% de los varones con PSA entre 2,5 y 10 ng/ml y/o aquellos que tienen un TR sospechoso tienen una primera biopsia negativa. Un 10- 35% de esos varones se les diagnosticará un CaP en una siguiente biopsia. Sin embargo, un 80% de esas biopsias de repetición son negativas generando no solo un coste económico, también ansiedad, disconfort y en algunas ocasiones complicaciones severas. Por tanto, es aconsejable disponer de exploraciones adicionales que aumenten la probabilidad de detectar un CaP en las sucesivas biopsias al mismo tiempo que se reduce el número de biopsias innecesarias⁽³²⁾.

1.1.5.3.1 Biomarcadores en orina

PCA 3

El gen de CaP (gen DD3PCA3, Prostate Cancer gen 3 o PCA3) ^(32,33) es un ARN no codificante descubierto por Bussemakers y cols en 1999 como un gen altamente hiperexpresado en CaP ⁽³³⁾. Es un marcador órgano específico, cuya mediana de expresión es 66 veces mayor en el 95% del tejido tumoral analizado frente a tejido normal o al de HBP⁽³²⁾.

El valor de PCA3 se calcula mediante la fórmula $\text{ARNm-PCA3/ARNm-PSA} \times 1000$ ⁽³²⁾. Un cociente superior al punto de corte establecido en 35 se correlaciona con una mayor probabilidad de obtener una biopsia de próstata positiva ⁽³³⁾.

El valor PCA3 es independiente del volumen glandular, el PSA sérico, número de biopsias previas negativas y de la edad⁽³²⁾. El uso de 5ARIs tampoco parece afectar su valor⁽³⁴⁾. El PCA3 es significativamente más alto en varones con estadio T2, y Gleason score en la biopsia ≥ 7 y CaP clínicamente significativo⁽³²⁾.

En el escenario del *screening* oportunista, utilizando el PCA3 con un punto de corte de 35, se consiguen evitar hasta un 67% de las biopsias de próstata^(32,33) mientras que un 21% de los CaP con Gleason score 7-9 se habrían perdido (fig 6)⁽³²⁾.

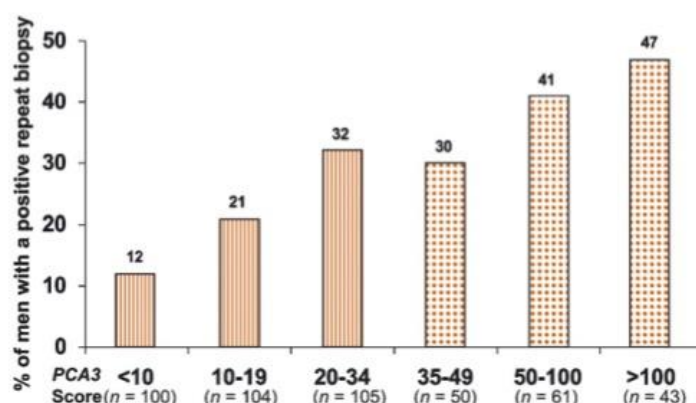


Fig 6. Probabilidad de biopsia de próstata de repetición positiva en función del valor de PCA3

El metaanálisis de Ruiz-Aragón y Márquez-Peláez⁽³⁵⁾ ofrece un rango de sensibilidad de 46,9-82,3%, de especificidad entre 56,3-89%, un valor predictivo positivo de 59,4-97,4% y un valor predictivo negativo entre 87,8-89%, reconociendo, por tanto, unos aceptables índices de validez de este marcador en el diagnóstico de CaP que se muestran en la tabla 2:

Valor de PCA3	Sensibilidad	Especificidad
Punto de corte 20	73%	51%
Punto de corte 35	47%	72%
Punto de corte 50	35%	82%

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad del PCA3 según distintos puntos de corte

Agregando el valor de PCA3 a los modelos predictivos consigue mejorar la especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en 22,6%, 6,4% y 7,1% respectivamente⁽³⁶⁾. Puede mejorar también los modelos predictivos de bajo volumen tumoral (+2,4-5,5%) y de CaP insignificante (+3-3,9%) mientras que no mejora la capacidad predictiva de enfermedad extracapsular o invasión de las vesículas seminales en la pieza de prostatectomía radical^(33,37).

1.1.5.3.2 Biomarcadores en suero

Pro-PSA o índice PHI

El pro-PSA, el precursor inactivo del PSA libre, tiene una expresión mayor en tejido con CaP que en tejido de HBP. Una de sus isoformas, la -2proPSA (p2PSA) se ha erigido como un posible biomarcador al comprobarse mayor concentración en tejido canceroso comparado con otras isoformas⁽³⁸⁾.

Integrado en un modelo matemático junto con el PSA total y el PSA libre constituye el Beckman Coulter Prostate Health Index (PHI). La fórmula matemática para su cálculo es $([-2]\text{proPSA/PSA libre}) \times \text{PSA}^{1/2(39)}$.

Le y cols en un análisis prospectivo de screening describen tasas de detección de CaP del 41% en varones con PSA entre 2,5 y 10 ng/ml, de los que un 38% son Gleason score 7. En su estudio, tanto el PSA libre como el proPSA mejoran de manera significativa la precisión diagnóstica en este rango de PSA. El uso de proPSA, solo o en combinación con PSA total y PSA libre, puede reducir el número de biopsias innecesarias ya que solo el 12% de las biopsias realizadas con un ratio de proPSA <1,36% fueron positivas⁽⁴⁰⁾.

Catalona y cols, en su estudio sobre 892 varones con valor de PSA entre 2 y 10 ng/ml y con TR no sospechoso, demostró que los pacientes que tenían $\text{PHI} \geq 55$ tenían un 52% más de probabilidad de CaP y que riesgo relativo de tener una biopsia positiva se multiplica en 4,7 veces. Con un valor de PHI de 21,3 (sensibilidad del 95%), un 25% de los CaP no diagnosticados tendrían un Gleason score ≥ 7 ⁽³⁹⁾.

El PHI también ha demostrado su utilidad en la indicación de las sucesivas biopsias, pudiendo ahorrar un 52,25% de ellas a un punto de corte de PHI de 28,8%⁽⁴¹⁾.

Los puntos de corte de PHI más utilizados están entre 35 y 40⁽⁴²⁾

Test de las 4K

En su evolución actual y diseño, el test 4k es una combinación ponderada de siete variables: cuatro caliceínas (PSA total, PSA libre, caliceína humana 2 o hK2 y PSA intacto) y tres variables clínicas (edad, TR y existencia o no de biopsia previa). Ofrece una probabilidad individual de albergar un CaP de alto riesgo⁽⁴³⁾. No debe utilizarse en caso de que el TR se haya realizado en las 96 horas previas a la extracción sanguínea. Tampoco si en los 6 meses previos se ha estado 5ARIs o se han llevado a cabo manipulaciones urológicas en el tracto urinario inferior, incluido un sondaje⁽⁴⁴⁾.

Su validación final detectó un 23% de CaP de alto grado. Al punto de corte propuesto por el nomograma del 9% se demuestra que se hubieran ahorrado 43% de las

biopsias de próstata y sólo se hubiera dejado de biopsiar un 2,4% de los tumores Gleason ≥ 7 . En los casos en los que el diagnóstico se demoró en el tiempo, la mayoría de los pacientes tuvieron una enfermedad Gleason 3+4 y solo el 0,2% un Gleason 4+4 (tabla 3)⁽⁴⁴⁾.

Punto de corte 4k	Biopsias realizadas (n)	Biopsias evitadas, n (%)	CaP Gleason ≥ 7 , n (%)		Gleason score ≥ 7 para diagnóstico de CaP diferido, n (%)		
			Detectado	Diagnóstico diferido	3+4	4+3	$\geq 4+4$
0 %	1012	0 (0)	231 (23)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
$\geq 6\%$	705	307 (30)	218 (22)	13 (1,3)	10 (1,0)	3 (0,3)	0 (0)
$\geq 9\%$	578	434 (43)	207 (20)	24 (2,4)	15 (1,5)	7 (0,7)	2 (0,2)
$\geq 12\%$	499	523 (51)	199 (20)	32 (3,2)	20 (2,0)	7 (0,7)	5 (0,5)
$\geq 15\%$	421	591 (58)	183 (18)	48 (4,7)	33 (3,3)	9 (0,9)	6 (0,6)

Tabla 3. Número de biopsias evitadas y número de CaP Gleason ≥ 7 diagnosticados con demora según diferentes puntos de corte de 4k

El impacto económico de esta reducción del número de biopsias y sus posibles complicaciones permitiría ahorrar hasta 1 billón de dólares del sistema estadounidense de salud⁽⁴⁵⁾.

El uso del test de las 4k no está aprobado por la FDA. Por todo lo anteriormente expuesto, las guías del National Comprehensive Cancer Network NCCN de 2015 recomiendan el uso de 4K para la optimización del diagnóstico de CaP tanto en la primera biopsia de próstata como en las biopsias de repetición, teniendo en cuenta que los resultados obtenidos deberían ser discutidos entre el urólogo y el paciente antes de proceder a realizar una biopsia⁽⁴²⁾.

1.1.5.4. Ecografía transrectal

La primera aplicación de los ultrasonidos a la próstata utilizando la vía transrectal la realizaron Takahasu y Ouchi en 1964, aunque debido a la mala calidad de las imágenes no tuvieron ninguna utilidad clínica. En 1971, fue Watanabe quien obtuvo las primeras imágenes ecográficas transrectales de la próstata con aplicación clínica⁽⁴⁶⁾.

Las sondas endorrectales comerciales disponibles en la actualidad transmiten frecuencias de 6 a 10 MHz. Proporcionan un ángulo de barrido de 180° permitiendo la visualización completa de la glándula prostática tanto en el plano transversal como en el sagital. Los aumentos de frecuencia facilitan un aumento en la resolución. El transductor más frecuentemente utilizado es el de 7MHz que produce una imagen de alta resolución con un rango de foco de 1 a 4 cm del transductor.

La evaluación completa de la próstata incluye la exploración en el plano sagital y en el transversal para obtener el volumen de la glándula y examinar la zona central y la zona periférica de la glándula en busca de lesiones hipoecoicas y de anomalías del contorno.

El volumen de la próstata puede calcularse a través de una gran variedad de fórmulas. Todas ellas estiman de una manera fiable el volumen y el peso de la glándula prostática, con coeficientes de correlación de más de 0,9 con los pesos de la pieza de prostatectomía radical.

El ajuste óptimo del brillo de la ecografía da como resultado una imagen de color gris medio de la zona periférica normal que sirve como punto de referencia para juzgar las lesiones como hipoecoicas (más oscuro que la zona periférica normal) como se puede ver en la fig 7, isoecoicas (similar a la zona periférica normal) hiperecoicas (más claras que la zona periférica normal) o anecoicas (completamente negras)⁽⁴⁾.

La lesión que con más frecuencia se encuentra en la exploración ecográfica es el nódulo hipoecoico. Parece que esto es debido a que la arquitectura glandular normal es sustituida por masas de células sin estructura reconocida, disminuyendo las interfases entre la glándula y el estroma y por lo tanto la cantidad de ecos reflejados⁽⁴⁶⁾.

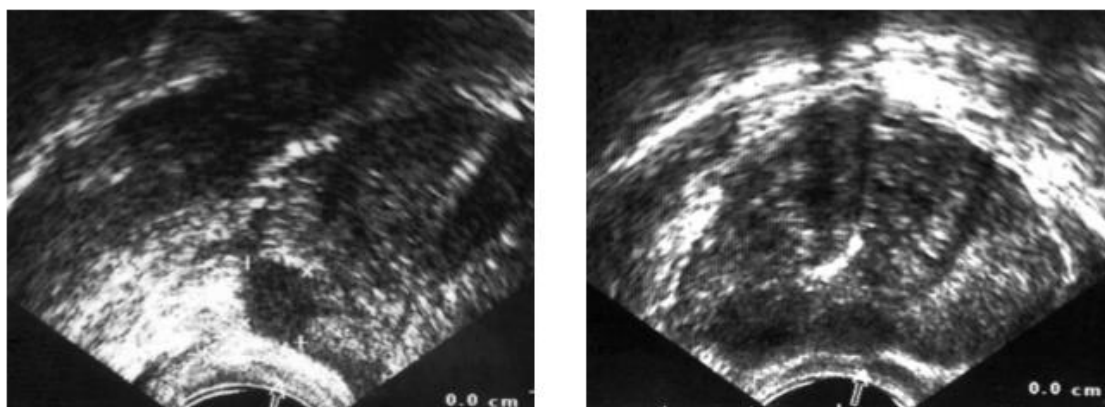


Fig 7. Imagen ecografía transrectal. Nódulos hipoeoicos en la zona periférica de la próstata

A pesar de que existe una mayor prevalencia de CaP en próstatas con áreas hipoeoicas, la lesión hipoeoica por sí misma no está asociada con un aumento de la prevalencia de CaP si lo comparamos con la biopsia de las zonas isoecoicas⁽⁴⁾. La incidencia de tumor en los nódulos hipoeoicos es muy variable oscilando entre el 11% y el 69%, en función de los hallazgos del TR y de los niveles de PSA. Cuando al nódulo hipoeoico se le asocia un TR patológico, la incidencia de cáncer es del 36%-76% frente al 4,8%-36% cuando el tacto es normal. Si al nódulo hipoeoico se le asocia una elevación del PSA, la incidencia será del 35%-55% frente al 4%-12% cuando el PSA es normal, y cuando se añade la positividad de los otros dos test, la incidencia de cáncer es del 60%-78,5% frente al 2%-5% cuando ambos test son negativos⁽⁴⁶⁾.

Existen otras patologías benignas como los nódulos de HBP en la zona de transición, los infartos, procesos inflamatorios⁽⁴⁾, atrofia glandular y estructuras anatómicas normales (vasos sanguíneos, tejido muscular liso del ápex prostático o la entrada de las vesículas seminales)⁽⁴⁶⁾ que pueden producir áreas hipoeoicas en la ecografía.

Un 39% de los tumores de próstata son isoecoicos y hasta un 1% pueden ser hiperecoicos en la escala convencional de grises de la ecografía⁽⁴⁾.

En algunas ocasiones el CaP se puede sospechar a través de signos indirectos o signos de alarma como son la asimetría de la zona periférica, deformidades del contorno de la glándula prostática, ecograma abigarrado y distorsión o desaparición de la anatomía interna de la glándula⁽⁴⁶⁾.

La literatura muestra que la sensibilidad de esta exploración es del 70%-92% con una especificidad del 40%-79% y un valor predictivo positivo del 15%-35%. Esta baja especificidad condiciona su utilidad de forma aislada en el diagnóstico del CaP, teniéndose que integrar en el seno de algoritmos diagnósticos con otros test⁽⁴⁶⁾.

Ni la ecografía transrectal ni el TR han demostrado ser superiores entre sí en el estadiaje local de los tumores de próstata^(47,48). La ecografía transrectal tiene baja rentabilidad en la detección de extensión extracapsular con una sensibilidad del 38-63%, una especificidad del 76-90% y un valor predictivo positivo del 55-94%⁽⁴⁶⁾.

1.1.5.5 Resonancia magnética multiparamétrica

Se recomienda realizar la resonancia magnética (RM) a partir de la 4ª-6ª semanas de la biopsia ya que la inflamación y hemorragia después de la biopsia pueden dificultar la interpretación de las imágenes.

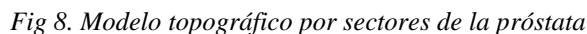
En la RM se diferencian la próstata periférica, que se corresponde histológicamente con la zona periférica, y la próstata central, que se corresponde con la zona central alrededor de los conductos eyaculadores, la zona de transición alrededor de la uretra y el estroma fibromuscular anterior.

El estudio de la próstata se basa tanto en secuencias morfológicas potenciadas en T1 y T2 como en secuencias funcionales potenciadas en difusión, estudio dinámico tras la administración de contraste y opcionalmente espectroscopia.

Las secuencias T1 y T2 proporcionan una descripción de la anatomía de la próstata⁽⁴⁹⁾.

Los tumores de la próstata presentan un valor de coeficiente aparente de difusión en la secuencia de difusión más bajo que el tejido prostático normal. El coeficiente aparente de difusión se correlaciona con el score de Gleason⁽⁴⁹⁾.

La utilización de un modelo topográfico por sectores en el que la próstata se divide en derecha e izquierda por una línea sagital vertical a través de la uretra y en anterior y posterior por otra línea coronal a través de la mitad de la glándula (fig 8), permite ser más precisos en el momento de localizar las lesiones identificadas en la RM, con una mayor correlación patológica.



La RM tiende a infraestimar el tamaño de las lesiones por lo que se debe decir, al menos, el diámetro mayor en el plano axial o si la longitud máxima es en otro plano.

Los PI-RADS (prostate imaging reporting and data system) son un sistema de puntuación para comunicar la probabilidad de malignidad y ayudar a disminuir la variabilidad interobservador en la interpretación de las imágenes de la RM multiparamétrica⁽⁵⁰⁾:

PI-RADS 1	Probabilidad muy baja de presentar un carcinoma clínicamente significativo
PI-RADS 2	Probabilidad baja de presentar un carcinoma clínicamente significativo
PI-RADS 3	Probabilidad intermedia de presentar un carcinoma clínicamente significativo
PI-RADS 4	Probabilidad alta de presentar un carcinoma clínicamente significativo
PI-RADS 5	Probabilidad muy alta de presentar un carcinoma clínicamente significativo

Fig 9. Escala de PI-RADS versión 2

La RM multiparamétrica está indicada también en el estadiaje local en casos dudosos cT2b-cT3a para identificar afectación extraprostática y de vesículas seminales, así como de estructuras adyacentes siempre que el resultado pueda modificar la actitud terapéutica a seguir⁽⁵¹⁾.

1.1.5.6 Calculadoras de riesgo

Las calculadoras de riesgo pueden ser útiles para ayudar a determinar de manera individual cuál puede ser el potencial riesgo de CaP de un individuo, reduciendo así el número de biopsias innecesarias. En la actualidad disponemos de varias de estas

herramientas desarrolladas a partir de estudios como son el Prostate Cancer Prevention Trial o el European Research Screening Prostate Cancer. Hasta el momento ninguna de estas calculadoras de riesgo ha demostrado clara superioridad por lo que es una decisión individual cuál de ellas utilizar⁽¹⁾:

- <http://prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators>

- <http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp>

- <http://sunnybrook.ca/content/page=occ-prostatecalc>

1.1.5.7 Biopsia de próstata

La biopsia con aguja de la próstata dirigida por ecografía transrectal continúa siendo el procedimiento de referencia para el diagnóstico de los tumores en la próstata⁽¹⁹⁾.

1.1.5.7.1 Técnica de la biopsia de próstata

La biopsia de próstata por vía transrectal fue propuesta en 1937 por Astraldi. En 1980 se describió la biopsia de próstata ecodirigida por vía transperineal y en 1981 se describió la biopsia de próstata transrectal ecodirigida. Posteriormente, Top-Pedersen comunicó los resultados de la biopsia transrectal ecodirigida con un dispositivo automático de punción⁽⁵²⁾.

Hodge y cols, en 1989, publicaron su serie de biopsia de próstata sextante transrectal ecodirigida (fig 10). Obtenían 6 cilindros de la línea media parasagital a medio camino entre el borde lateral y la línea media de la próstata en ambos lóbulos a la altura de la base, en la porción media y en el ápex. Compararon el resultado de este procedimiento frente a la biopsia realizada hasta el momento dirigida a los nódulos hipoecoicos. De esta manera se aumentó el rendimiento en el diagnóstico del CaP en comparación con la biopsia de los nódulos hipoecoicos, con lo que de forma casi inmediata fue adoptada como la técnica estándar⁽⁵³⁾.

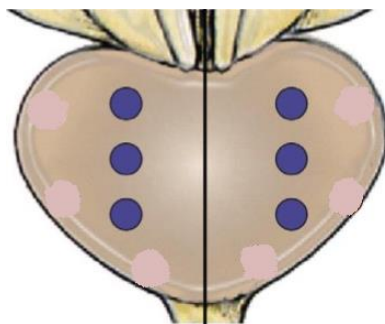


Fig 10. Técnica de la biopsia sextante parasagital de Hodge

En 1995 Stamey propuso un desplazamiento lateral de las punciones con el objetivo de incluir mayor cantidad de zona periférica y porción anterior (fig 11). De esta manera se aumentaba el rendimiento de la biopsia en un 14,6% con respecto a la biopsia sextante clásica propuesta por Hodge⁽⁵⁴⁾.

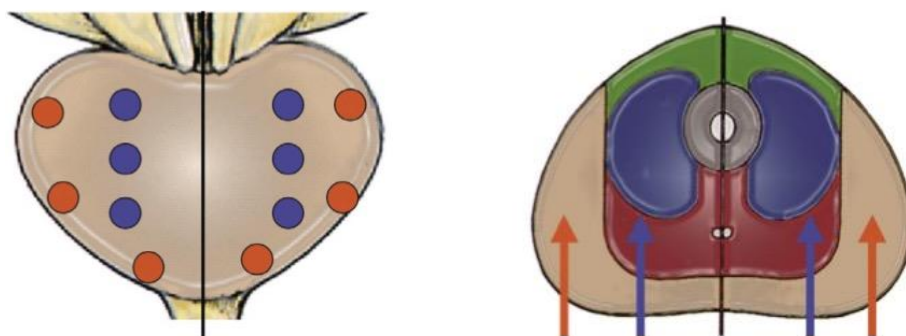


Fig 11. Técnica de la biopsia sextante de Stamey. En color azul, esquema de la biopsia sextante parasagital de Hodge. En color rojo, esquema de la biopsia sextante periférica propuesta por Stamey

Levine y cols, Stroumbakis y cols y Epstein y cols pusieron de manifiesto las limitaciones de esta técnica puesto que el 2%-30% de los pacientes diagnosticados de CaP no eran diagnosticados con una única biopsia sextante⁽⁵²⁾.

Teeris y cols, Bazinet y cols, y Fleshner y cols sugirieron incluir en las sucesivas biopsias el muestreo rutinario de la zona de transición de la próstata⁽⁵²⁾ debido a que el 20-30% de los tumores se originan en la zona de transición de la glándula.

Algunos autores diseñaron técnicas basadas en el aumento del número de cilindros y biopsias de otras regiones de la próstata⁽⁵²⁾ como se muestra en la siguiente figura:

Autor	Pacientes	Tipo de biopsia	Aumento con respecto a la bx. sextante
Eskew (19)	48	5 áreas (13-18) cilindros	35%
Babaian (21)	362	11 cilindros	33%
Presti (22)	483	10 cilindros	20,5%
		8 cilindros	19,3%
Taille (24)	303	21 cilindros	37,9%
Daminao (25)	165	14 cilindros	29,4%
		8 cilindros	19,4%

Fig 12. Rentabilidad diagnóstica de las técnicas de biopsia ampliada de la próstata frente a la biopsia sextante

Las Guías de Práctica Clínica de la EAU recomiendan en la actualidad tomar de 10 a 12 muestras de ambos lóbulos prostáticos en el ápex, meso y base en el plano lateral así como en el parasagital⁽⁴²⁾. Habitualmente se prefiere el abordaje transrectal al transperineal por ser más fácil de realizar, sin que haya diferencias en la tasa de detección de tumores prostáticos entre ambas (43-53% y 36-47%, respectivamente) o en cuanto a las complicaciones de cada uno de los procedimientos^(1,55,56).

Nash y cols⁽⁵⁷⁾ describieron la técnica de la infiltración anestésica de la invasión prostática por vía transrectal, puncionando bajo control ecográfico lateral a la unión de la próstata con la vesícula seminal como se puede ver en la figura 13; 5 minutos después de haber infiltrado el agente anestésico, se procede a la realización de la biopsia.

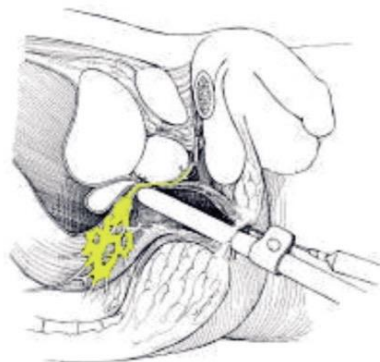


Fig 13. Técnica de la infiltración anestésica de los plexos neurovasculares de Nash

En una revisión realizada por Herranz Amo y cols⁽⁵²⁾ se observó que la percepción del dolor por parte del paciente cuando se empleaba una técnica anestésica era significativamente menor que cuando no se utilizaba y que esta infiltración anestésica periprostática era significativamente superior en todos los estudios a la intrarrectal:

Autor	Pacientes	Nº biopsias	Placebo (ED)	Intrarrectal (ED)	Periprostática (ED)	p
Nash (42)	64	3(2-6)	2,9		1,6	<0,0001
Wu (43)	40	12	1,6		1,2	0,77
Issa (44)	50	6	5	2		0,00001
Cevik (45)	100	12	4,4	4,8		0,6
Desgrandchamps (46)	109	6	D.M-S – 11%	D.M-S – 12,5%		0,39
Adala (47)	98	12	4,3		3	<0,001
Matlaga (48)	50	12(8-15)		4,2	0,5	<0,0001
Knobloch (50)	68	10		3,3	1,9	<0,0001
Stirling (51)	150	9	3,8	3,1	2,6	<0,05
Rodríguez (52)	96	8(6-14)		2,8	1,7	0,001
Leibovici (53)	90	7,5(5-14)	4,15		3,06	0,04
Alavi (54)	75	6,8(6-14)		3,7	2,4	0,00002
Lynn (55)	44	6	4,8		0,5	<0,001
	42	6	4,3	2,7		0,18

D.M-S: dolor moderado-severo
ED: escala de dolor.

Fig 14. Comparación de varias técnicas de anestesia local en la biopsia de próstata

La biopsia de próstata es un procedimiento clasificado como limpio-contaminado. Las guías práctica clínica de infecciones urológicas de la EAU

recomiendan realizar profilaxis antibiótica con regímenes de un solo día de duración e incluso una sola dosis en pacientes de bajo riesgo⁽⁵⁸⁾. El empleo adicional de preparaciones rectales con povidona yodada reduce el riesgo de complicaciones infecciosas en un 17% frente a su no utilización⁽⁵⁹⁾.

1.1.5.7.2 Indicaciones de la biopsia de próstata

Se recomienda verificar cualquier elevación asilada del PSA antes de realizar una biopsia de próstata⁽¹⁾.

Está indicado realizar una biopsia de próstata en aquellos pacientes que presenten un $\text{PSA} \geq 10\text{ng/ml}$ o los que el TR sea sospechoso, independientemente de los valores de PSA.

Si el PSA oscila en la franja entre 2,5 y 10 ng/ml, la indicación de biopsia se puede optimizar en base a los resultados obtenidos de otras formas moleculares del PSA (PSA libre^(19,20,21,22,23), PSAD^(15,16), vPSA^(17,18), test 4k^(43,44), PHI⁽³⁸⁻⁴¹⁾, PCA3^(32-37,60)) o calculadoras de riesgo de CaP⁽¹⁾.

Ante la persistencia de una elevada sospecha de cáncer en pacientes que hayan tenido una biopsia previa negativa se recomienda realizar una biopsia de saturación⁽⁴²⁾. Esta debe incluir al menos 24 cilindros y realizarse por vía transperineal ya que detecta de manera adicional un 38% de CaP⁽¹⁾.

Según la guía de práctica clínica de la EAU⁽¹⁾, la biopsia de próstata debería repetirse en los siguientes supuestos:

- cuando el PSA continúe elevándose o permanezca elevado⁽¹⁾,
- si existe la sospecha de un tumor prostático en el TR (5-30% riesgo de padecer un CaP)⁽¹⁾,
- si en el análisis histológico aparece una proliferación acinar de pequeñas células (40% riesgo), una neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado masiva (30% riesgo) o si aparecen unas pocas glándulas atípicas adyacentes a una neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado (50% riesgo)⁽¹⁾,

- si la RM multiparamétrica muestre hallazgos sugestivos de tumor en pacientes con alta sospecha de CaP en los que la primera biopsia haya sido negativa⁽¹⁾. La RM multiparamétrica podría ayudar a identificar lesiones no detectadas en las biopsias previas y mejorar la detección de CaP clínicamente significativo en pacientes con biopsias previas negativas. La tasa de detección varía del 34% al 51%⁽⁴²⁾.

1.1.5.7.3 Complicaciones de la biopsia de próstata

La biopsia de próstata es un procedimiento bien tolerado aunque son frecuentes ciertas complicaciones menores debido a la presencia de factores relacionados con el paciente o factores propiamente asociados con el procedimiento⁽⁶¹⁾:

Hematuria

Es una complicación bastante frecuente (2-84%)⁽⁶¹⁾ aunque menos de un 1% de los casos necesitan hospitalización⁽⁶²⁾. Está relacionada con grandes volúmenes de próstata y de la zona de transición prostática⁽⁶¹⁾. Ghani y cols⁽⁶³⁾ encontraron que la prevalencia de hematuria no varía según el número de muestras mientras que otros autores sí han demostrado una mayor tasa de sangrado⁽⁶¹⁾. La presencia e intensidad de sangrado en la biopsia guiada con RM es menor que en una biopsia guiada con control ecográfico (51% vs 79%)⁽⁶⁴⁾.

Hematoquecia

La incidencia oscila entre el 1,3% y el 45%. Suele ser autolimitada. Sólo el 0,6% experimentan un sangrado rectal de mayor duración o necesitan una intervención quirúrgica para control del mismo⁽⁶¹⁾. La biopsia fusión no ofrece ventajas significativas respecto a la presencia de hematoquecia⁽⁶⁴⁾. La incidencia de sangrado rectal en estos pacientes es de 11-17%⁽⁶¹⁾.

Hemospermia

Es la complicación más variable en cuanto a frecuencia (1,1-92,6%). El número de cilindros de la biopsia tiene influencia en la incidencia de hemospermia⁽⁶¹⁾. En comparación con la biopsia guiada por ecografía, la biopsia fusión no muestra diferencias significativas en cuanto a la aparición de hemospermia (33% vs 36%)⁽⁶⁴⁾.

Infección urinaria

El espectro de complicaciones infecciosas es muy variado, desde bacteriuria asintomática, infección del tracto urinario, prostatitis bacteriana aguda, orquitis y epididimitis, sepsis y shock séptico^(62,65).

A pesar de la profilaxis antibiótica, un 5,2% los varones sometidos a una biopsia de próstata tuvieron una infección del tracto urinario sintomática. El cultivo de orina fue positivo en el 37% de los casos siendo *Escherichia coli* el germen más frecuentemente aislado. Un 3,5% de los pacientes tuvieron fiebre y un 3,1% precisaron hospitalización⁽⁶⁶⁾.

Sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) y retención urinaria

Entre un 6% y un 25% de los pacientes experimenta un empeoramiento transitorio de la STUI a corto plazo. La tasa de retención aguda de orina (RAO) es del 0,4-6%. El volumen prostático y la intensidad de la sintomatología miccional basal es un factor de riesgo conocido de empeoramiento de la sintomatología miccional y retención urinaria después de una biopsia^(61,62).

Dolor

El dolor puede provocarse en diversos pasos del procedimiento e incluso durar varias horas una vez finalizado el procedimiento. Los pacientes jóvenes, con grandes volúmenes de próstata, baja *compliance* anorectal a la sonda de ecografía, la posición de

decúbito lateral y con elevados niveles de ansiedad tienen mayor riesgo de padecer dolor⁽⁶¹⁾.

La frecuencia, intensidad y duración del dolor es menor en los pacientes sometidos a biopsia guiada por RM que en los pacientes sometidos a biopsia con control ecográfico⁽⁶⁴⁾.

Disfunción eréctil

Aproximadamente el 34% de los pacientes con una función sexual normal antes de la biopsia de próstata manifiestan cierto grado DE tras el procedimiento durante la primera semana. De ellos, un 20-24% continua padeciendo cierto grado de disfunción sexual entre el primer y tercer mes⁽⁶¹⁾.

Mortalidad

Existen casos descritos de muerte (1,3%) como resultado de un shock séptico, una gangrena de Fournier o de un agravamiento en cualquier condición médica existente. De manera paradójica, la tasa de mortalidad parece mayor tras la primera biopsia que en los siguientes procedimientos (1,4% vs 0,6%-0,8%)⁽⁶²⁾.

Síncope

Un 1,4 a 2,8% de los pacientes pueden tener algún episodio vasovagal de intensidad moderada o severa (1,4-2,8%)⁽⁶⁷⁾.

1.1.6 Histopatología

La guía de práctica clínica de CaP de la EAU⁽¹⁾ recomienda que la terminología usada en el informe de las biopsias prostáticas sea la expuesta por Van der Kwast:

- Benigna/negativa para malignidad
- Inflamación activa
- Inflamación granulomatosa
- Neoplasia intraepitelial de alto grado
- Neoplasia intraepitelial de alto grado con glándulas atípicas, sospechosa de adenocarcinoma
- Proliferación microacinar atípica, foco de glándulas atípicas, lesión sospechosa de adenocarcinoma
- Adenocarcinoma

1.1.6.1 Adenocarcinoma

Cerca del 80% de los tumores de la próstata derivan de la zona periférica de la próstata propuesta por McNeal en 1997⁽⁶⁸⁾. En el resto de los casos, los tumores se localizan en la zona de transición periuretral o anterior. Aproximadamente un 70% son bilaterales y multifocales en más del 85% de los casos^(1,4).

El 95% son adenocarcinomas de tipo acinar⁽⁶⁹⁾ que recuerdan al tejido prostático glandular normal. Están formados por estructuras acinares que se distribuyen infiltrando el tejido prostático normal.

El sistema de clasificación más utilizado fue propuesto por Gleason⁽⁷⁰⁾. En 1966 Gleason estableció un sistema de clasificación basado en patrones arquitecturales que finalmente definía la puntuación total (Gleason score). Desde su comienzo hasta la actualidad, la puntuación de Gleason ha demostrado ser el factor pronóstico más importante debido a su correlación con el estadio de la enfermedad, recurrencia bioquímica y clínica y la supervivencia cáncer-específica⁽⁷¹⁾.

En la Conferencia de Consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica de 2005 se realizó una modificación de esta clasificación. El cambio más relevante fue el mejor confinamiento del patrón 3 y la ampliación de la extensión del patrón 4, resultando en una mejora de la graduación de la enfermedad⁽⁷¹⁾.

Más recientemente en la reunión de 2014 de la ISUP se volvieron a modificar algunos aspectos⁽⁷²⁾.

En la fig 15 puede verse la comparación entre los esquemas de los patrones de Gleason:

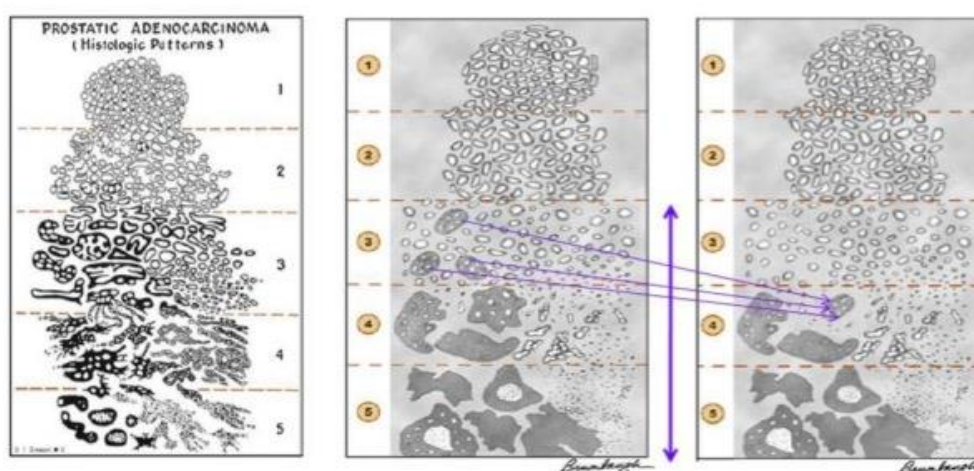


Fig 15. Comparación entre los esquemas de los patrones de Gleason. Izquierda: original de la publicación de Gleason. Centro: modificación propuesta por la ISUP en 2005. Derecha: modificación propuesta en 2010

Una vez identificados los patrones arquitecturales del carcinoma de próstata, el grado Gleason se obtiene sumando dos patrones: el primario y el secundario⁽⁷²⁾. El patrón primario es el más predominante. El patrón secundario es el segundo en predominio. Si solo se obtuviera un patrón, el grado Gleason se obtiene duplicando el patrón primario. Por tanto, en las biopsias de próstata el grado Gleason oscilará entre 6 y 10. En aquellos casos en los que haya tres o más patrones se considerará patrón secundario al de mayor grado, sea cual sea su porcentaje. Si el componente secundario en predominancia es menor al 5% y grado inferior al primario no debe ser considerado para la graduación y también se duplica el primario^(1,72).

En España, el 56,5% de los pacientes diagnosticados de CaP son Gleason ≤ 6 , el 26,7% son Gleason 7 y el 16,8% Gleason > 7 ⁽²⁾.

1.1.6.2 Subtipos de adenocarcinoma

No obstante existen algunas variantes histológicas de este carcinoma⁽⁶⁹⁾:

- Variantes histológicas del adenocarcinoma acinar

El adenocarcinoma atrófico puede verse tanto en forma esporádica (2%) como después de un tratamiento (16% en piezas de prostatectomía). No suelen mostrar diferente estadio patológico o grado Gleason, por lo que no parecen tener un pronóstico distinto al adenocarcinoma acinar convencional⁽⁶⁹⁾.

El adenocarcinoma pseudohiperplásico, junto con otras variantes como el atrófico y el de células espumosas, constituye un gran porcentaje de las biopsias de próstata erróneamente diagnosticadas como benignas. El pronóstico de estos pacientes es incierto pero tampoco parece ser diferente al del adenocarcinoma acinar convencional⁽⁶⁹⁾.

El adenocarcinoma mucinoso es poco frecuente (0,3%). Tiene una diseminación similar a la del adenocarcinoma acinar convencional, con extensión local extraprostática, afectación ganglionar linfática y metástasis óseas osteoblásticas. Se considera que esta variante tiene un pronóstico peor⁽⁶⁹⁾.

La variante de adenocarcinoma en anillo de sello también es poco habitual, con tan solo 60 casos descritos en la literatura. Se disemina a los ganglios linfáticos y al hueso de manera similar al adenocarcinoma convencional aunque responden poco al tratamiento, incluyendo la terapia hormonal. La supervivencia media es 28 meses⁽⁶⁹⁾.

Tan sólo hay 3 casos descritos de adenocarcinoma de próstata con rasgos oncocíticos, por lo que no se sabe si esto podría tener implicaciones pronósticas⁽⁶⁹⁾.

- Variantes histológicas del carcinoma no ductal

Los sarcomas de la próstata representan el 0,1-0,2% de todos los tumores de la próstata. Los rabdomiosarcomas son los tumores mesenquimales más frecuentes de la próstata y de manera casi exclusiva solo se ven en la infancia. El leiomioma es más frecuente en el adulto⁽⁴⁾. Suelen ser tumores de alto grado. El adenocarcinoma es un componente minoritario. Los resultados en esta variante son malos, con una supervivencia media de 3 años y a los 7 años de un 14%⁽⁶⁹⁾.

El adenocarcinoma ductal es la variante histológica más frecuente (3,2%). Es más frecuente el carcinoma ductal-acinar mixto que el ductal puro⁽⁶⁹⁾. La mayoría de ellos son diagnosticados en estadios avanzados y tienen una evolución agresiva⁽⁴⁾. Aunque la diseminación es similar a la del adenocarcinoma acinar, tienen mayor propensión a hacerlo en órganos como testículo, pene y pulmón⁽⁶⁹⁾.

El carcinoma escamoso es una variante poco frecuente, asociada con mal pronóstico. Este tipo de tumores desarrollan metástasis osteolíticas, no producen elevación de los marcadores óseos y no responden a la terapia hormonal⁽⁴⁾.

El carcinoma urotelial primario de la próstata sin afectación vesical representa del 1% al 4% de los tumores prostáticos. Muestra cierta tendencia a la infiltración del cuello vesical. Más del 50% son diagnosticados en estadios avanzados y hasta un 20% pueden tener metástasis a distancia, fundamentalmente en hueso, pulmón e hígado. El carcinoma urotelial con afectación de los ductos y los acinis prostáticos en pacientes con historia de carcinoma in situ de vejiga es mucho más frecuente⁽⁴⁾.

El carcinoma de próstata de células pequeñas es una variante poco frecuente (0,3 al 1%) y extremadamente agresivo. Los territorios en los que este tumor metastatiza suelen ser diferentes de los habituales, principalmente a hígado y pulmón. El pronóstico es infausto, con una mediana de supervivencia que varía desde los 9 a los 17 meses⁽⁶⁹⁾.

1.1.7 Diagnóstico radiológico; estudio extensión

Una vez que el CaP se disemina al tejido linfático, la enfermedad se vuelve sistémica, y las probabilidades de curación con una terapia local disminuyen⁽⁷³⁾. Los modelos predictivos, como los nomogramas o tablas de Partin, emplean distintas características del CaP (PSA, Gleason, estadio clínico) para calcular el riesgo de afectación ganglionar permitiendo clasificar a los pacientes en aquellos que tienen bajo (< 5% probabilidad) e intermedio-alto riesgo de presentar metástasis ganglionares, que son los que necesitan una valoración adicional^(1,73).

La linfadenectomía pélvica es un método fiable para valorar la afectación ganglionar. Sin embargo, es un procedimiento caro, invasivo y asociado con una importante morbilidad⁽¹⁾.

Las pruebas más indicadas para establecer la afectación linfática son la tomografía axial computerizada (TAC) y la RM⁽¹⁾. La especificidad de ambas es del 97%, sin embargo, la sensibilidad es de tan solo un 36%⁽⁷³⁾, por lo que no son capaces de detectar afectación ganglionar microscópica⁽¹⁾.

La TAC es la prueba de imagen que proporciona mayor detalle anatómico y puede detectar afectación extracapsular, linfática o enfermedad visceral metastásica⁽⁷⁴⁾.

Las guías de práctica clínica de la EAU⁽¹⁾ recomiendan realizar una TAC en los siguientes supuestos:

- pacientes con $PSA \geq 20\text{ng/ml}$,
- pacientes con un estadio clínico local > cT2c y/o
- pacientes con Gleason score > 8.

Las guías de práctica clínica del NCCN⁽⁷⁴⁾ recomiendan realizar una TAC en los siguientes supuestos:

- pacientes con estadio cT3 y cT4

- pacientes con estadio cT1 y cT2 en los que la probabilidad de afectación ganglionar exceda el 10%, aunque en este caso el nivel de evidencia es bajo.

-

Los tumores de próstata metastatizan con mucha frecuencia en el hueso. La técnica de elección en la valoración de las metástasis óseas es la gammagrafía ósea (GO) con Tc-99^(1,19).

La GO raramente es positiva en varones asintomáticos. El tecnecio es captado por el hueso que está siendo remodelado. Los sitios de mayor captación implican una aceleración de la rotación ósea y pueden ser indicativos de la presencia de enfermedad metastásica.

Las guías de práctica clínica de la EAU⁽¹⁾ recomiendan realizar una GO en aquellos pacientes con alta probabilidad de afectación metastásica ósea: PSA>20ng/ml, estadio clínico>cT3, Gleason score>8 y/o en aquellos pacientes que estén sintomáticos independientemente de las cifras de PSA.

Las guías de práctica clínica del NCCN⁽⁷⁴⁾ recomiendan realizar una GO en pacientes que tengan un riesgo alto de presentar metástasis óseas:

- Pacientes con estadio T1 y PSA ≥ 20 , enfermedad T2 y PSA ≥ 10 ng/ml, Gleason score ≥ 8 o enfermedad estadio T3-T4,
- Pacientes con cualquier estadio que presenten síntomas sugestivos de enfermedad metastásica

La radiografía simple tiene menor sensibilidad para identificar diseminación a distancia⁽¹⁾. Las lesiones no son visibles hasta que hay afectación de al menos un 50% de la masa ósea⁽⁷⁴⁾.

El CaP puede metastatizar también en otros órganos; más frecuentemente en los ganglios linfáticos a distancia, pulmón, hígado, cerebro y piel. La TAC es la técnica de elección para detectar metástasis viscerales⁽¹⁾.

1.1.8 Clasificación TNM del año 2009

A continuación se describe la clasificación TNM para el estadiaje del CaP⁽¹⁾:

T- Tumor primario

- Tx No se puede evaluar el tumor primario
- T0 Ausencia de datos de tumor primario
- T1 Tumor clínicamente no aparente,
no palpable ni visible por técnicas de imagen:
- T1a El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5% o menos del
tejido resecado
- T1b El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5% del
tejido resecado
- T1c Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo,
debido a una concentración elevada de PSA)
- T2 Tumor limitado a la próstata:
- T2a El tumor afecta a la mitad o menos de un lóbulo prostático
- T2b El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo,
pero no a los dos lóbulos
- T2c El tumor afecta a los dos lóbulos
- T3 El tumor se extiende a través de la cápsula prostática
- T3a Extensión extracapsular (uni o bilateral),
incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga

T3b El tumor invade una o ambas vesículas seminales

T4 El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculo elevador y/o pared pelvis

N- Nódulos linfáticos regionales

Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales

N1 Metástasis ganglionares regionales

M- Metástasis a distancia

Mx No se pueden evaluar la existencia de metástasis a distancia

M0 Ausencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia:

M1a Gánglios linfáticos no regionales

M1b Hueso

M1c Otros focos

La clasificación de los grupos de riesgo de la EAU basada en la según D'Amico estratifica los tumores de próstata en base a los valores de PSA, el estadio clínico y la puntuación Gleason de la biopsia de próstata. Tiene el objetivo de agrupar pacientes con similar riesgo de recurrencia bioquímica después de un tratamiento con cirugía o radioterapia^(1,71,72).

- **CaP localizado**

- Bajo riesgo:

PSA < 10ng/ml y,

Gleason <7 y,

Estadio clínico cT1-cT2a

- Riesgo intermedio:

PSA 10-20 ng/ml o

Gleason 7 o

Estadio clínico cT2b

- Alto riesgo:

PSA > 20 ng/ml o

Gleason \geq 8 o

Estadio clínico cT2c

- **CaP localmente avanzado**

Cualquier cifra de PSA

Cualquier estadiaje clínico cT3-cT4 o

cN+

En cuanto a los grupos de riesgo, el 37,5% de los tumores de próstata diagnosticados en España son de bajo riesgo, un 23,1% son de riesgo intermedio y el 28,6% son de alto riesgo⁽²⁾.

Recientemente *se* ha establecido el concepto de los grupos de grado de Gleason ya que expresan con mayor precisión la biología del CaP a la vez que simplifican el número de categorías a 5 grupos^(1,71,72):

- Grupo de grado 1: incluye todas las puntuaciones Gleason ≤ 6
- Grupo de grado 2: incluye las puntuaciones Gleason $3+4=7$
- Grupo de grado 3: incluye las puntuaciones Gleason $4+3=7$
- Grupo de grado 4: incluye las puntuaciones Gleason $4+4=8$, $3+5=8$ y $5+3=8$
- Grupo de grado 5: incluye las puntuaciones Gleason 9 y 10

Por tanto, el menor grado sería 1 reflejando un excelente pronóstico y escasa probabilidad de progresión mientras que el grado 5 muestra la probabilidad más alta de diseminación sistémica precoz^(1,71,72).

1.1.9 Tratamiento y seguimiento

Las decisiones respecto al tratamiento deberían tomarse después de haber debatido cada una de las distintas posibilidades en un equipo multidisciplinar y tras haber considerado, junto con el paciente, los beneficios y efectos secundarios de cada modalidad terapéutica.

A continuación, se describen los diferentes tratamientos del CaP:

1.1.9.1 Tratamiento diferido y vigilancia activa

El CaP se diagnostica en un 15-20% de los hombres a lo largo de su vida, con un riesgo de muerte del 3%. Actualmente el estadio cT1c representa el 40-50% de los nuevos casos diagnosticados, por lo que muchos hombres no se beneficiarían en la actualidad de un tratamiento definitivo, y un tratamiento activo con intención radical podría conducir a un sobretratamiento con una importante morbilidad⁽¹³⁾.

El tratamiento diferido consiste en el manejo conservador del CaP hasta el desarrollo de una progresión, local o sistémica, momento en el que los síntomas se tratan con intención paliativa⁽¹⁾.

Las guías de práctica clínica de la EAU⁽¹⁾ aconsejan el tratamiento diferido en los siguientes supuestos:

- Varones mayores de 75 años asintomático, con CaP localizado y bien diferenciados (cT1c-T2b, Nx M0) que tengan una esperanza de vida mayor de 10 años, y
- Varones menores de 75 años con CaP e importante comorbilidad y corta esperanza de vida.

El seguimiento se realiza cada 6 meses con PSA y TR.

Se iniciará tratamiento hormonal cuando existan signos de progresión clínica de la enfermedad:

- Si el tiempo de duplicación del PSA (PSA doubling-time, PSA-DT) es inferior a 3 años y
- El ritmo de cambio de la concentración de PSA en el tiempo (vPSA) es superior a 0,75 ng/ml/año.

En la vigilancia activa el paciente es sometido a un estrecho seguimiento con la intención de iniciar un tratamiento curativo cuando existan criterios que sugieran

progresión. Su objetivo es reducir el sobretratamiento en CaP localizados de muy bajo riesgo.

En España, tan solo el 15,20% de los pacientes diagnosticados de CaP de bajo riesgo siguieron pautas de observación o vigilancia activa⁽³⁾.

Las guías de práctica clínica de la EAU⁽¹⁾ aconsejan la vigilancia activa en el supuesto de pacientes con CaP localizados de muy bajo riesgo y una esperanza de vida superior a 10 años que deseen someterse a una vigilancia activa:

- Estadio cT1b-cT2a y
- PSA ≤ 10 ng/ml, PSAD $< 0,15$ ng/ml/cc y
- Gleason ≤ 6 (3+3) y
- Presencia de menos de 2 o 3 cilindros positivos en la biopsia de próstata y mínima afectación por cilindro (extensión < 5 mm o $\leq 50\%$).

La supervivencia global es del 80% y 62% a los 10 y 15 años de seguimiento y la supervivencia cáncer-específica del 98,1% y del 94,3% respectivamente. Un 1,5% fallecieron por cáncer y un 2,8% de los pacientes desarrollan metástasis⁽⁷⁵⁾.

El seguimiento se realiza con PSA, TR y biopsia de próstata⁽¹⁾. El esquema óptimo de rebiopsia aún no está bien definido⁽¹⁾. El estudio Prostate Cancer Research International Active Surveillance⁽⁷⁶⁾ recomienda realizar:

- PSA cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente, cada 6 meses
- TR cada 6 meses durante los 2 primeros años y posteriormente, anual;
- Rebiopsia de próstata el primer, cuatro, séptimo y décimo año posterior al diagnóstico y después cada 5 años. Sólo se recomienda realizar una biopsia prostática anual en caso de que el PSA-DT sea inferior a 10 años.

Según este estudio no hay un número de cilindros necesarios, aunque existe una recomendación en base al volumen prostático: en próstatas < 40 cc, 8 cilindros; en próstatas de 40-60cc, 10 cilindros y en próstatas ≥ 60 cc, 12 cilindros^(76,77).

Cada año, un 8,8% de los pacientes incluidos en un protocolo de vigilancia activa reciben tratamiento radical⁽⁷⁸⁾.

Los criterios para iniciar un tratamiento activo por progresión de la enfermedad son:

- Aparición de Gleason score ≥ 7 en la rebiopsia o
- Afectación > 3 cilindros y/o afectación $> 50\%$ de un cilindro en la rebiopsia o
- Progresión estadiaje T o
- Solicitud del paciente^(1,79).

1.1.9.2 Prostatectomía radical

La prostatectomía radical fue el primer tratamiento utilizado en el CaP. Es un procedimiento quirúrgico que consiste en la extirpación por completo de la glándula prostática y de ambas vesículas seminales con el objetivo de erradicar el tumor.

Actualmente es el único tratamiento para el CaP localizado que ha demostrado beneficio en cuanto a la supervivencia global (con un riesgo relativo de muerte a los 18 años del 0,71), supervivencia cáncer específica y riesgo de desarrollar metástasis, sin que exista evidencia de que este beneficio disminuya con el paso del tiempo⁽⁸⁰⁾.

Tras 18 años de seguimiento se demostró que es necesario tratar mediante prostatectomía radical a 8 pacientes para prevenir una muerte y, 4 en el caso de los varones menores de 65 años⁽⁸⁰⁾.

A pesar de la difusión de los abordajes mínimamente invasivos como son las prostatectomía radical laparoscópica y la robótica, existen pocos estudios que comparen los resultados de estas técnicas con la prostatectomía radical abierta⁽⁸¹⁾. En relación a la técnica quirúrgica, parece que el tiempo quirúrgico de la prostatectomía laparoscópica y robótica es mayor que en la retropúbica pero el sangrado, la necesidad de transfusión, el tiempo de sondaje, la duración de la hospitalización y las tasas de complicaciones

fueron menores en la cirugía laparoscópica. La cirugía robótica parece que consigue los mejores resultados oncológicos y funcionales^(80,85).

En España, un 66,23% de los varones menores de 65 años diagnosticados de CaP de bajo riesgo, el 70,76% de los de riesgo intermedio, un 61,73% de los de alto riesgo y hasta el 12,50% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada se tratan mediante prostatectomía radical⁽³⁾.

La linfadenectomía es un procedimiento fundamental en la detección de metástasis ganglionares. La prevalencia de afectación ganglionar en el CaP varía desde el 1,1% al 26%. Se puede calcular el riesgo de afectación linfática mediante el uso de nomogramas preoperatorios como el de Briganti (fig 16). Está indicado realizar la linfadenectomía si el riesgo de afectación nodal excede el 5%⁽⁸³⁾.

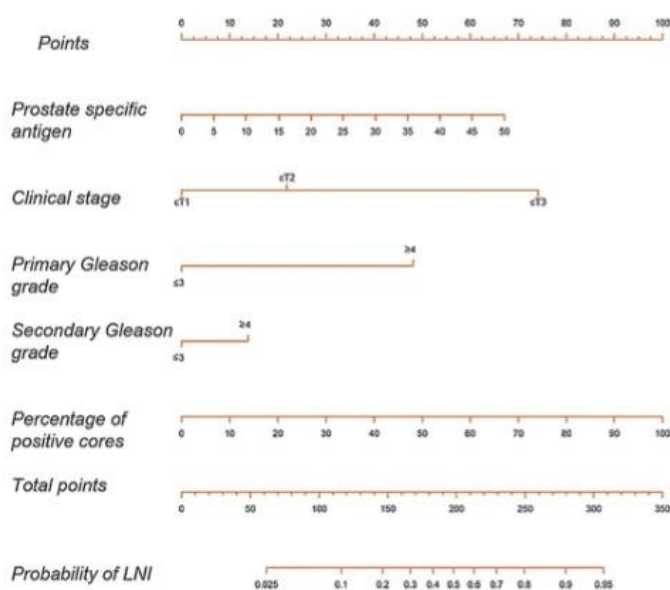


Fig 16. Nomograma de Briganti

Está aceptado que el tipo de linfadenectomía que se debe realizar es la extendida⁽⁸⁴⁾, que incluye la extirpación del tejido adiposo sobre la vena iliaca externa, con límite distal en la vena circunfleja profunda y en el canal femoral. Proximalmente se extiende hasta la bifurcación de la arteria iliaca común. Debe extirparse el tejido adiposo de la fosa obturadora, hasta dejar el nervio obturador esqueletizado. El límite lateral lo

constituye la pared pélvica y el medial, la grasa perivesical. También deben extirpase los ganglios linfáticos sobre los arteria iliaca interna⁽⁸⁴⁾. La representación gráfica de la extensión de la linfadenectomía extendida puede verse en la fig 17:

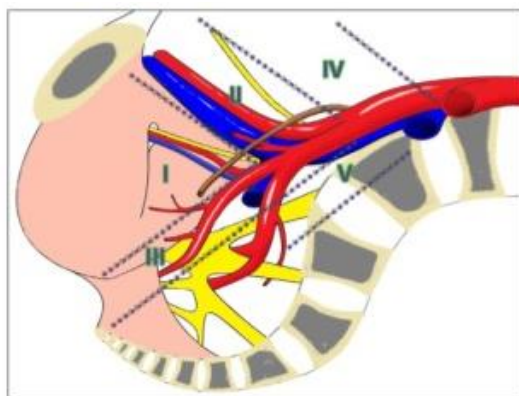


Fig 17. Áreas anatómicas de definición de extensión de disección en linfadenectomía:

- I. *Gánglios obturadores*
- II. *Gánglios ilíacos externos*
- III. *Gánglios ilíacos internos*
- IV. *Gánglios ilíacos comunes*
- V. *Gánglios presacros*

Las guías de práctica clínica de la EAU⁽¹⁾ recomiendan realizar la prostatectomía radical en los siguientes supuestos:

- Pacientes con CaP de riesgo bajo (cT1-T2a, PSA <10ng/ml , Gleason <7) e intermedio (cT2b, PSA 10-20 ng/ml, Gleason 7) con una expectativa de vida superior a 10 años,
- Pacientes con CaP localizado de alto riesgo (cT2c, PSA > 20ng/ml, Gleason ≥ 8) y una expectativa de vida superior a 10 años en el contexto de un enfoque multimodal,

- Pacientes con CaP localmente avanzado (cT3a) y una expectativa de vida superior a 10 años en el contexto de un enfoque multimodal,
- Pacientes muy bien seleccionados, con CaP localmente avanzado (cT3b-T4 N0 o cualquier T N1) en el contexto de un enfoque multimodal⁽¹⁾.
- En pacientes con CaP con bajo riesgo de afectación extracapsular (T1c, Gleason <7 y PSA <10ng/ml) se puede intentar preservar las bandeletas neurovasculares.

Sobre la linfadenectomía, las guías de práctica clínica de la EAU⁽¹⁾ recomiendan:

- No está indicada en pacientes con CaP bajo riesgo (cT1-T2a, PSA <10ng/ml, Gleason <7) ya que el riesgo de que los ganglios linfáticos sean positivos es inferior al 5%.
- Está indicada en pacientes con CaP de riesgo intermedio (cT2b, PSA 10-20 ng/ml, Gleason 7) cuando el riesgo estimado de afectación ganglionar sea superior al 5%
- Se debe realizar en todos los casos de CaP de alto riesgo (cT2c, PSA >20ng/ml, Gleason ≥8), ya que el riesgo estimado de haber afectación ganglionar es del 15 al 40%.

Las guías de práctica clínica del NCCN⁽⁷⁴⁾ recomiendan la prostatectomía radical en los siguientes supuestos:

- Pacientes con CaP de muy bajo riesgo (cT1c, Gleason ≤6 o grupo grado Gleason 1, menos de 3 cilindros de la biopsia afectados o afectación por cáncer en <50% de cada uno, PSAD <0,15 ng/ml/gr) y expectativa de vida superior a 20 años,
- Pacientes con CaP de riesgo bajo (cT1-T2a, Gleason ≤6 o grupo grado Gleason 1, PSA <10ng/ml) con una expectativa de vida superior a 10 años,

- Pacientes con CaP de riesgo intermedio (cT2b-T2c, Gleason 3+4=7/ grupo grado Gleason 2 o Gleason 4+3=7/ grupo grado Gleason 3, PSA 10-20ng/ml) con una expectativa de vida superior a 10 años,
- Pacientes con CaP de alto riesgo (cT3a, Gleason 8/ grupo grado Gleason 4 o Gleason 9-10/ grupo grado Gleason 5, PSA <20ng/ml) con una expectativa de vida superior a 10 años,
- Pacientes muy jóvenes y sanos con CaP de muy alto riesgo (cT3b-T4, patrón primario de Gleason 5/ grupo grado Gleason 5 o más de 4 cilindros afectados con Gleason 8-10/grupo grado Gleason 4 o 5) que no tengan fijación del tumor a la pared pélvica.

Sobre la linfadenectomía, las guías de práctica clínica del NCCN⁽⁷⁴⁾ recomiendan:

- Está indicada en pacientes con CaP muy bajo riesgo (cT1c, Gleason ≤ 6 o grupo grado Gleason 1, menos de 3 cilindros de la biopsia afectados o afectación por cáncer en <50% de cada uno, PSAD <0,15 ng/ml/gr), bajo riesgo (cT1-T2a, Gleason ≤ 6 o grupo grado Gleason 1, PSA <10ng/ml) y riesgo intermedio (cT2b-T2c, Gleason 3+4=7/ grupo grado Gleason 2 o Gleason 4+3=7/ grupo grado Gleason 3, PSA 10-20ng/ml) si la probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos es superior al 2%,
- Se debe realizar en todos los casos de CaP de alto riesgo (cT3a, Gleason 8/ grupo grado Gleason 4 o Gleason 9-10/ grupo grado Gleason 5, PSA <20ng/ml) y muy alto riesgo (cT3b-T4, patrón primario de Gleason 5/ grupo grado Gleason 5 o más de 4 cilindros afectados con Gleason 8-10/grupo grado Gleason 4 o 5),

Tras la prostatectomía radical, el seguimiento se realiza mediante determinación de PSA y TR⁽¹⁾. El PSA se realiza a los 3, 6 y 12 meses después de la cirugía, cada 6 meses hasta cumplir el tercer año y posteriormente de manera anual⁽¹⁾. Se espera que el PSA alcance valores indetectables en las 6 semanas posteriores a la prostatectomía radical⁽⁸⁵⁾. Si el PSA permanece elevado es debido a la presencia de enfermedad residual, ya sea en forma de micrometástasis o como enfermedad pélvica.

El aumento de los niveles de PSA después de una prostatectomía radical es el marcador más sensible para detectar la recurrencia en el CaP.

La EAU define la recidiva bioquímica tras prostatectomía radical se define como la presencia de dos determinaciones consecutivas del PSA por encima de 0,2 ng/ml^(1,86).

De cada 100 pacientes tratados con prostatectomía radical, entre 5 y 30 desarrollarán una recidiva bioquímica. Un 34% de los pacientes que evolucionan hacia una recidiva bioquímica posteriormente tendrán una recurrencia clínica⁽¹⁾. Entre un 10% y un 30% de los pacientes con recidiva bioquímica del PSA tras la cirugía tienen una verdadera recurrencia local de la enfermedad⁽⁸⁷⁾. De ellos, de 2 a 6 pacientes morirán a causa del tumor en la próstata⁽¹⁾.

La recidiva bioquímica del PSA precede en 7-8 años de media la aparición clínica de metástasis. El rendimiento diagnóstico de las pruebas de imagen convencionales es limitado en pacientes asintomáticos con fracaso bioquímico⁽⁸⁷⁾.

El paso fundamental en este proceso consiste en diferenciar aquellos pacientes que tienen una mayor probabilidad de presentar una recurrencia local o loco-regional de su enfermedad de aquellos otros que puedan presentar metástasis a distancia, ya que esta distinción tiene implicaciones terapéuticas.

La recurrencia local aparece en el tejido alrededor de la anastomosis uretrovesical o sobre un remanente de las vesículas seminales⁽⁸⁷⁾. La sensibilidad de la biopsia de la anastomosis uretrovesical es muy baja (40-71% en pacientes con PSA>1 ng/ml⁽⁸⁷⁾).

El tratamiento de la recidiva local tras la cirugía radical es la radioterapia externa de rescate antes de que las cifras de PSA asciendan por encima de 0,5 ng/ml. Permite que más del 60% de los pacientes consigan niveles de PSA indetectables⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾, un 80% de supervivencia libre de progresión 5 años después⁽⁹²⁾ y aumenta la supervivencia cáncer-específica más de un 75% en pacientes con un PSA-DT inferior a 6 meses⁽⁹³⁾. No hay recomendación de administrar hormonoterapia neoadyuvante^(1,93).

Aquellos pacientes que presentan un aumento rápido del PSA medido mediante el PSA-DT (PSA-DT <12 meses)⁽⁹⁴⁻⁹⁷⁾, un tumor pobremente diferenciado (Gleason

score >7)^(94,95,97), con un estadiaje avanzado (estadio $p > T3a$)^(95,97) o un tiempo hasta la progresión bioquímica corto después de la prostatectomía radical (inferior a 3 años)^(95,97) tienen mayor riesgo de presentar progresión metastásica de la enfermedad y una mayor mortalidad cáncer-específica. El tratamiento recomendado es la deprivación hormonal administrada de forma precoz⁽⁹⁸⁾.

El seguimiento es una opción en los pacientes en los que la probabilidad de desarrollar metástasis a distancia es baja (PSA-DT >12 meses, tiempo transcurrido hasta la recidiva bioquímica >3 años, Gleason score <7 y estadio $p \leq T3a$), en aquellos que tengan limitada su expectativa de vida por debajo de los 10 años o que no deseen someterse a radioterapia externa de rescate⁽⁹⁹⁾.

1.1.9.3 Radioterapia externa

La radioterapia de haz externo consiste en el uso de haces de radiación gamma dirigidos a la próstata y los tejidos circundantes a través de múltiples campos⁽⁴⁾. Puede suministrarse con protones o más comúnmente con fotones⁽¹⁰⁰⁾.

Varios estudios han demostrado que la escalada de dosis en el rango entre 74 y 80Gy tiene un impacto significativo en la supervivencia a 5 años sin recidiva bioquímica⁽¹⁾.

La escalada de dosis en la radioterapia externa por encima de 75,6 Gy se asocia con una mejor supervivencia global en pacientes con CaP riesgo intermedio y alto riesgo pero no en los de bajo riesgo. Por cada incremento de 2Gy en la dosis se reduce la probabilidad de muerte en un 7,8% y un 6,3% respectivamente en los pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto riesgo⁽¹⁰¹⁾.

La combinación con hormonoterapia ha demostrado un aumento de la supervivencia global y cáncer específica (94%) frente a radioterapia externa sola (78% y 94% vs 62% y 79%, respectivamente)⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾. Debe administrarse al inicio de la radioterapia externa como tratamiento adyuvante, o de 2 a 3 meses antes del comienzo de la radioterapia como tratamientos neoadyuvante^(104,105). El procedimiento habitual

consiste en administrar la supresión de andrógenos 8 semanas antes seguido de 8 semanas durante la radioterapia⁽¹⁰⁶⁾.

En España, el 5% de los pacientes diagnosticados de CaP de bajo riesgo o riesgo intermedio menores de 65 años se tratan con radioterapia externa mientras que un 34,51% de los pacientes con CaP de alto riesgo o localmente avanzado mayores de 65 años reciben tratamiento con radioterapia externa y hormonoterapia⁽³⁾.

Las guías de práctica clínica de la EAU⁽¹⁾ y del NCCN⁽⁷⁴⁾ recomiendan el tratamiento con radioterapia externa en los siguientes supuestos:

CaP	EAU	NCCN
Bajo riesgo	74-78 Gy No hormonoterapia	75,6-79,2 Gy No hormonoterapia
Riesgo intermedio	76-78 Gy 4-6 meses hormonoterapia	81 Gy 4-6 meses hormonoterapia
Alto riesgo	76-78 Gy 2-3 años hormonoterapia	81 Gy 2-3 años hormonoterapia
Localmente avanzado	76-78 Gy 2-3 años hormonoterapia	81 Gy 2-3 años hormonoterapia

Tabla 4. Recomendaciones de las guías de práctica clínica EAU y NCCN sobre tratamiento con radioterapia externa.

En pacientes N0 no existe nivel de evidencia en la recomendación de la irradiación profiláctica de la totalidad de la pelvis⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾.

En pacientes N1 (estadio cN1 o pN1 M0) la combinación de radioterapia externa y hormonoterapia de larga duración ha demostrado un impacto estadísticamente significativo en la supervivencia libre de progresión a los 5 y 9 años, en la incidencia de metástasis a distancia y en la supervivencia global⁽¹¹⁰⁾.

Al igual que en los pacientes tratados con prostatectomía radical, el seguimiento se realiza mediante determinación de PSA y TR. La determinación de PSA debe realizarse a los 3, 6 y 12 meses, cada 6 meses hasta cumplir el tercer año y posteriormente de manera anual⁽¹⁾. Tras la radioterapia, el PSA desciende lentamente. El menor valor de PSA obtenido tras el tratamiento se denomina PSA nadir y puede tardar en alcanzarse 3 o más años.

Hasta un 72% de los pacientes que presentan un aumento de las cifras de PSA después de un tratamiento de radioterapia externa con intención curativa tiene recurrencia local de la enfermedad⁽¹¹¹⁾. Entre el 20% y el 30% de todos los casos de recurrencia son pacientes con recidivas locales que podrían beneficiarse de una terapia local de rescate⁽¹¹²⁾.

La recidiva bioquímica se define según el consenso RTOG-ASTRO Phoenix (Ratiation Therapy Oncology Group-American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) como el ascenso de 2 ng/ml sobre el PSA nadir, independientemente de que hayan recibido o no hormonoterapia⁽¹¹³⁾.

Una vez que se constata la elevación de las cifras de PSA es importante determinar si se trata de una recidiva local o a distancia. Aquellos pacientes que presentan un aumento rápido del PSA medido mediante el PSA-DT (PSA-DT<12 meses)^(98,101), un tumor pobremente diferenciado (Gleason score>7)^(94,95,97), con un estadiaje avanzado (estadio p>T3a)^(95,97) o un tiempo hasta la progresión bioquímica corto después de la prostatectomía radical (inferior a 3 años)^(95,97) tienen mayor riesgo de presentar progresión metastásica de la enfermedad y una mayor mortalidad cáncer-específica.

Ante la sospecha de una recidiva bioquímica local en pacientes en los que se tiene la intención de rescatar con un tratamiento de segunda línea local con intención curativa es imprescindible realizar:

- Biopsia de próstata de confirmación, al menos 18-24 meses después del tratamiento con radioterapia externa y
- RM multiparamétrica de próstata para valorar afectación extracapsular⁽⁸⁷⁾.

El estudio de extensión incluye la realización de una TAC abdominopélvico y una GO en aquellos casos en los que existe:

- presencia de síntomas óseos,
- PSA >10ng/ml o
- PSA-DT < 6 meses o vPSA > 0,5ng/ml/mes⁽¹¹⁴⁾.

Sin embargo, sólo el 4% de los pacientes que presenta una recidiva bioquímica tras una radioterapia externa con intención curativa del CaP recibe tratamiento de rescate⁽¹¹⁵⁾.

La manera en que se deben tratar la recidiva local del tumor de próstata después de un tratamiento primario con radioterapia continua siendo controvertido. Las guías de práctica clínica de la EAU recomiendan realizar, en pacientes cuidadosamente seleccionados, una prostatectomía radical de rescate, crioterapia de rescate o braquiterapia de rescate⁽¹⁾.

En los casos en el que el PSA-DT \geq 12 meses se debería valorar el uso de hormonoterapia precoz en aquellos pacientes que consiguen alcanzar un PSA nadir > 1,5 ng/ml, especialmente en los que tienen un Gleason score en la biopsia de confirmación \geq 7⁽¹¹⁶⁾.

1.1.9.4 Otros tratamientos primarios del CaP localizado

En los últimos años han surgidos otras modalidades para el tratamiento de los pacientes con CaP localizado. En España, sólo el 0,87% de los pacientes diagnosticados de tumor prostático localizado reciben alguno de esos tratamientos⁽³⁾.

1.1.9.4.1 Crioterapia

Es un tipo de tratamiento que emplea técnicas de congelación para inducir la muerte celular mediante deshidratación por desnaturalización de las proteínas, rotura directa de las membranas celulares por los cristales de hielo y estasis vascular y microtrombosis que producen apoptosis isquémica. La tecnología actual utiliza gas argón para congelar la próstata que circula a través de unas agujas huecas colocadas con control ecográfico y gas helio para calentar la uretra. La temperatura de la próstata se baja a -40°C durante varios minutos⁽¹⁹⁾. La criocirugía de tercera generación está en uso clínico desde los años 2000⁽¹¹⁷⁾.

Las guías de práctica clínica de la EAU⁽¹⁾ recomiendan el tratamiento con crioterapia en los siguientes supuestos:

- En todos los grupos de riesgo de CaP no metastásico:
 - En pacientes con CaP de bajo riesgo (cT1-T2a, PSA <10ng/ml , Gleason <7 y riesgo intermedio (cT2b, PSA 10-20 ng/ml, Gleason 7) cuyas comorbilidades contraindiquen una cirugía o tratamiento con radioterapia externa,
 - En pacientes con volumen de próstata inferior a 40cc, aunque si la volumetría fuera mayor podría emplearse homonoterapia citorreductora.

En pacientes con una expectativa de vida superior a 10 años aconsejan también advertir de la ausencia de resultados a largo plazo.

Las guías de práctica clínica del NCCN⁽⁷⁴⁾ evitan hacer una recomendación sobre el tratamiento del CaP con crioterapia con intención curativa.

1.1.9.4.2 Ultrasonidos focales de alta intensidad (HIFU)

En este tipo de tratamiento, los ultrasonidos de alta intensidad se emiten mediante una sonda rectal con el objetivo de calentar el tejido maligno por encima de los 65°C. En el término de varios segundos, se produce una lesión de un volumen definido y predecible, que deja intacto el tejido circundante. Los mecanismos de acción del HIFU

consisten en interacciones mecánicas de las ondas de ultrasonido que provocan calor coagulante, alta presión, burbujas de cavitación y radicales libres químicamente activos induciendo, en último lugar, la destrucción tisular mediante necrosis por coagulación⁽¹⁹⁾.

Las guías de práctica clínica de la EAU⁽¹⁾ aconsejan el tratamiento con HIFU en pacientes con CaP de bajo riesgo (cT1-T2a, PSA <10ng/ml, Gleason <7) y riesgo intermedio (cT2b, PSA 10-20 ng/ml, Gleason 7) en el ámbito de la investigación, advirtiendo sobre la ausencia de resultados a más de 10 años de seguimiento.

Las guías de práctica clínica del NCCN⁽⁷⁴⁾ evitan hacer una recomendación sobre el tratamiento del CaP con crioterapia con intención curativa.

Tras un tratamiento de CaP localizado mediante crioterapia o HIFU el seguimiento se realiza mediante determinación del PSA y TR, siguiendo los mismos principios que en la prostatectomía radical y en la radioterapia externa.

En los pacientes tratados mediante HIFU, el valor del PSA desciende rápidamente. Se considera que un PSA nadir por encima de 0,2 ng/ml indica que el tratamiento ha sido incompleto⁽⁸⁷⁾. Sin embargo, no es posible dar una recomendación firme sobre el criterio de recidiva bioquímica. Se han utilizado muchas definiciones para establecer el criterio de progresión bioquímica; muchas de ellas utilizan un punto de corte del PSA de 1 ng/ml en combinación con biopsia post-tratamiento negativa⁽¹¹⁷⁾.

Ante la sospecha de una recidiva local en pacientes tratados con HIFU en los que se tiene la intención de rescatar con un tratamiento de segunda línea local se puede repetir la ablación con HIFU o realizar radioterapia externa de rescate⁽⁸⁷⁾.

Tanto en los casos en los que se sospeche una recidiva local en pacientes tratado con HIFU o crioterapia, la mayor parte de los grupos recomiendan realizar una biopsia sextante entre 3 y 6 meses después de la terapia. Aunque los resultados de la RM son difíciles de interpretar, en algunos pacientes puede verse un nódulo hipointenso en la secuencia T2⁽⁸⁷⁾.

1.1.9.4.3 Terapia focal

El objetivo de la terapia focal es destruir tumores de manera selectiva mientras se limita la toxicidad a nivel neurovascular, del esfínter urinario y uretra. El objetivo es identificar aquellos varones con tumores pequeños, que ocupen solo 5-10% del volumen de la próstata, en estadios tempranos y con gran tendencia a presentar enfermedad unifocal o unilateral.

Este tratamiento está considerado como experimental. Las guías de práctica clínica de la EAU⁽¹⁾ informan que los posibles candidatos a recibir una terapia focal deberían cumplir los siguientes requisitos:

- pacientes con CaP de bajo riesgo (cT1-T2a, PSA <10ng/ml , Gleason <7) y riesgo intermedio (cT2b, PSA 10-20 ng/ml, Gleason 7) en el ámbito de la investigación,
- pacientes en los que el diagnóstico de CaP se haya realizado mediante biopsia de próstata por vía transperineal. La biopsia con RM, con o sin control ecográfico, es una opción sólo si se realiza por urólogo experimentados
- los pacientes deben ser advertidos de que se trata de un tratamiento aún en investigación. Por tanto, las consecuencias y complicaciones derivadas él aún no son conocidas, no está establecido el método óptimo de seguimiento ni los criterios de recidiva para una terapia de rescate.

Las guías de práctica clínica del NCCN⁽⁷⁴⁾ evitan hacer una recomendación sobre la terapia focal.

1.2 Consideraciones generales sobre la braquiterapia

Etimológicamente, la palabra *braquiterapia* procede del griego *brachys* que significa “cerca, corto” aludiendo a la irradiación a corta distancia. Se denomina también radioterapia intersticial. Es una técnica terapéutica que consiste en la irradiación del tumor mediante la utilización de fuentes radioactivas implantadas localmente, en contraposición con la radioterapia externa en el que la fuente de radiación está situada en el exterior del paciente.

1.2.1 Esbozo histórico

La braquiterapia es la técnica radioterapéutica más antigua utilizada en el CaP. Tuvo su origen en París después del descubrimiento del radio por los esposos Curie. En 1899, Pasteau y Degrais insertaron una cápsula de radio dentro de un catéter uretral aplicado a un paciente con un tumor en la próstata. Pachkis y Tittinger utilizaron por primera vez un cistoscopio para insertar una fuente de radio en la glándula de un paciente en 1910, siendo Pasteau, en 1914, el autor de la primera publicación de una serie de casos clínicos con buenos resultados aunque con altos porcentajes de complicaciones⁽¹¹⁸⁾.

El uso de implantes de radón fue descrito por Baringer a comienzos de los años 40. En 1952, Flocks comenzó a utilizar inyecciones de oro coloidal radioactivo como tratamiento primario del CaP aunque con malos resultados e importantes complicaciones⁽¹¹⁸⁾.

En 1965, Carlton mejoró este procedimiento con el uso de implantes de oro sólido combinado con radioterapia externa. Fue en 1972, cuando Whitmore, en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, comienza la utilización I^{125} mediante abordaje retropúbico⁽¹¹⁸⁾.

La etapa antigua de la braquiterapia se cierra en 1977 con la introducción por parte de Court y Chassagne de los implantes temporales de iridio⁽¹¹⁹⁾.

La era moderna de la braquiterapia comienza a principios de los años 80 debido fundamentalmente a dos factores: el desarrollo de técnicas de imagen diagnósticas que permiten el estudio volumétrico de la próstata y el implante de las semillas radioactivas mediante la ayuda de la ecográfica transrectal⁽¹¹⁹⁾.

De esta manera, Holm realizó en 1983 por primera vez el implante de semillas radioactivas mediante abordaje perineal guiado por ecografía transrectal, consiguiendo una exactitud desconocida hasta entonces en el posicionamiento de los implantes⁽¹¹⁸⁾. Posteriormente, Blasko perfeccionó en 1985 la técnica. Este hecho produjo importantes mejoras en la distribución de la dosis radioactiva, lo que unido a una más adecuada selección de los pacientes hizo que se consiguieran buenos resultados terapéuticos asociados a una baja mortalidad, por lo que durante los años 90 la braquiterapia comenzó a ser aceptada de forma general⁽¹¹⁹⁾.

En nuestro país, las primeras referencias y publicaciones son de 1981. Pedro Prada realizó el primer implante intersticial de oro coloidal mediante un abordaje abdominal con exposición directa de la próstata⁽¹²⁰⁾. Pedro Prada en colaboración con Álvaro Martínez realizaron en 1998 el primer implante transperineal ecodirigido de alta tasa y en 1999 el primer implante transperineal de I¹²⁵⁽¹²¹⁾.

1.2.2 Tipos de braquiterapia en el cáncer de próstata (CaP)

Existen dos técnicas diferentes de braquiterapia para el tratamiento de los tumores de la próstata:

- braquiterapia de baja tasa (LDR-BT, *low dose rate-brachytherapy*), en la que las fuentes radioactivas se implantan de manera permanente dentro del tejido prostático. Se utilizan semillas radioactivas. Los dos isótopos más empleados son el yodo 125 (I¹²⁵) y el paladio 103 (Pd ¹⁰³)⁽¹⁾.

- braquiterapia de alta tasa (HDR-BT, *high dose rate-brachytherapy*), en la que la fuente radioactiva se coloca de manera temporal dentro del tejido prostático. En estos implantes se usa el iridio 192. La dosis puede ser administrada en una o en múltiples fracciones. El tratamiento a menudo se combina con al menos 45 Gy de radioterapia externa⁽¹⁾.

En España, el 15,20% de los pacientes diagnosticados de CaP de bajo riesgo según la clasificación de D'Amico se tratan con braquiterapia en monoterapia mientras que el 4,08% de los pacientes de riesgo intermedio o alto reciben tratamiento combinado de braquiterapia con radioterapia externa e incluso con hormonoterapia⁽³⁾.

1.2.3 Descripción de la técnica

La base del implante es la misma en la LDR-BT y en la HDR-BT. Ambas se realizan bajo anestesia raquídea, con el paciente colocado en posición de litotomía.

1. Se introduce una sonda vesical para localizar la uretra en la planificación⁽¹²²⁾.
2. Se instala el dispositivo estabilizador (“*stepper*”) motorizado y conectado a la sonda del ecógrafo que se introduce por vía transrectal⁽¹²²⁾.
3. Se fija la plantilla (“*template*”) con la rejilla graduada al paciente y al dispositivo fijador⁽¹²²⁾.
4. Se localiza el plano de referencia de la próstata bajo control ecográfico: el corte transversal de más anchura⁽¹²²⁾.

1.2.4.1 Implantes permanentes; LDR-BT

5. En los implantes permanentes se realiza una adquisición cada 5mm de imágenes axiales ecográficas, desde la base al ápex⁽¹²²⁾.
6. Las agujas guías se insertan bajo control ecográfico⁽¹²²⁾.
7. Se emplea un sofisticado software de planificación para diseñar el tratamiento, que puede realizarse mediante una técnica de preplanificación (técnica de Seattle) o una técnica en tiempo real en la que se realiza a la misma vez la planificación y liberación de semillas⁽¹²³⁾.
8. La colocación de las semillas se puede realizar de manera individual o trenzadas, minimizando de esta manera el riesgo de migración y mejorando la dosimetría⁽¹²³⁾.

No hay un isótopo o radionúclido específicamente recomendado para el tratamiento con LDR-BT⁽¹²⁴⁾. Las características de los diferentes isótopos utilizados en la LDR-BT se muestran en la tabla 5:

Isotopo	Vida media (días)	Energía media (keV)	Año introducción	Fuerza de semilla en monoterapia (mCi)
I ¹²⁵	59,4	28,4	1965	0,3-0,6
Pd ¹⁰³	17,0	20,7	1986	1,1-2,2
Cs ¹³¹	9,7	30,4	2004	2,5-3,9

Tabla 5. Características de los diferentes isótopos utilizados en LDR-BT

La dosis prescrita está relacionada con los resultados del tratamiento y varía según el tipo de isótopo empleado⁽¹²²⁻¹²⁴⁾ como se muestra en la tabla 6:

Tratamiento	I ¹²⁵	Pd ¹⁰³	Cs ¹³¹
Monoterapia	140-160Gy	110-125Gy	100Gy
Combinación			
Radioterapia externa	41,4-50,4Gy	41,4-50,4Gy	
Braquiterapia	108-110Gy	90-100Gy	

Tabla 6. Dosis prescrita según el tipo de tratamiento e isótopo empleado

La mayoría de los implantes de LDR-BT se realizan en monoterapia. Cuando el tratamiento se combina con radioterapia externa, este se realiza de 0 a 8 semanas después del implante de las semillas, aunque no hay estudios que hayan investigado la secuencia contraria⁽¹²⁴⁾.

La evaluación de la calidad del implante se realiza en las primeras 24 horas del tratamiento o después del día 30 mediante el empleo de TAC, con el objetivo de determinar la posición de las semillas dentro de la próstata y calcular la distribución de la dosis⁽¹²³⁾. Es más práctico para el paciente realizar el TAC en las primeras 24 horas ya que permite una identificación precoz de los problemas dosimétricos, aunque llevar a cabo una dosimetría en este momento puede infraestimar los parámetros debido al edema de la próstata. El momento más óptimo para evitar los errores en la dosimetría debido al edema en función del isótopo empleado serían 16 ± 4 días para Pd¹⁰³ y 30 ± 7 días para I¹²⁵⁽¹²⁴⁾.

La Sociedad Americana de Braquiterapia⁽¹²⁴⁾ recomienda determinar los siguientes parámetros dosimétricos postimplante:

Próstata D90 (en Gy)

V100 y V150 (en porcentaje)

Uretra	V150 en uretra (en volumen)
--------	-----------------------------

V5 y V30 en uretra (en porcentaje)

Recto	V100 en recto (en volumen)
-------	----------------------------

El D90 es la dosis mínima que recibe el 90% del volumen de la próstata, mientras que el V100 de la próstata es el porcentaje de volumen prostático que recibe el 100% de la dosis prescrita⁽¹²⁴⁾. El V100 debe ser al menos el 95% de la dosis prescrita y el D90 superior al 100%. El V100 en recto es el volumen de recto que recibe el 100% de la dosis. Estas recomendaciones se aplican tanto en LDR-BT como en HDR-BT⁽¹²²⁾.

El V5 en uretra representa la dosis uretral máxima, mientras que el V30 en uretra representa el volumen de uretra clínicamente significativo expuesto a ese nivel de dosis. El objetivo es mantener el V5 en uretra < 150% y el V30 en uretra < 125%. Respecto a la dosimetría rectal, lo ideal es que el V100 en recto sea <1cc en el primer día postimplante e inferior a 1,3cc en el día 30⁽¹²⁴⁾.

En caso de que se identifique una dosimetría subóptima se puede suplementar con radioterapia externa o reimplante de las áreas frías⁽¹²³⁾.

1.2.5.2 Implantes temporales; HDR-BT

En los implantes temporales la planificación se efectúa el mismo día del implante y puede repetirse o no con cada fracción. La adquisición de imágenes y la inserción de las agujas se realiza de la misma forma que en el implante permanente. La planificación volumétrica y dosimétrica pueden realizarse a partir de imágenes de TAC o bien mediante imágenes adquiridas ecográficamente⁽¹²²⁾.

Las agujas guías se conectan a los tubos de transferencia del aparato de carga diferida y se administra el tratamiento. Una vez finalizada el tratamiento se retira el

implante si es una fracción única o el paciente permanece ingresado, en reposo absoluto, con el “template” fijo y las agujas colocadas hasta la siguiente fracción⁽¹²²⁾.

No hay un esquema de fraccionamiento de dosis recomendado en particular. Cuando la HDR-BT se utiliza como monoterapia, el tratamiento se completa en 1 o 2 días, dependiendo de la dosis y el esquema de fraccionamiento. Se suministran dosis de 38 a 50Gy en dos o cuatro fracciones de 6 a 9,5Gy en uno o dos implantes⁽¹²³⁾. El tiempo mínimo entre fracciones es de 6 horas⁽¹²²⁾. Si la HDR-BT se combina con radioterapia externa se utilizan dosis de radiación de 36-50Gy junto con 1 a 4 fracciones de 5,5 a 15Gy en uno o dos implantes. Si se utilizan múltiples fracciones, es preferible completar la secuencia en 24 horas con el fin de minimizar el discomfort del paciente, el riesgo de infección y de trombosis venosa⁽¹²³⁾.

1.2.4 Indicaciones del tratamiento

1.2.4.1 Implantes permanentes; LDR-BT

Las guías de práctica clínica de la EAU⁽¹⁾ recomiendan el tratamiento en monoterapia con LDR-BT en los siguientes supuestos:

- Pacientes con un estadio clínico cT1b-T2a N0 M0,
- Pacientes con Gleason score <6 y $\leq 50\%$ de los cilindros afectados por tumor en la biopsia de próstata o
- Pacientes con Gleason score 3+4 con $\leq 33\%$ de los cilindros afectados por tumor en la biopsia de próstata,
- PSA al diagnóstico ≤ 10 ng/ml,
- Volumen de próstata ≤ 50 cc e
- Puntuación del International Prostate Symptom Score (IPSS) ≤ 12

En los pacientes con tumores de próstata de riesgo intermedio o alto riesgo se puede considerar el tratamiento de LDR-BT combinado con radioterapia externa y hormonoterapia neoadyuvante⁽¹⁾.

Las guías de práctica clínica del NCCN⁽⁷⁴⁾ recomiendan el tratamiento con braquiterapia en monoterapia en pacientes con CaP de bajo riesgo y en pacientes seleccionados con CaP de riesgo intermedio con bajo volumen tumoral. Los pacientes con CaP de riesgo intermedio pueden recibir tratamiento combinado de LDR-BT junto con radioterapia externa (40-50Gy) asociado o no a hormonoterapia neoadyuvante, concomitante o adyuvante durante 4 a 6 meses.

Los pacientes con CaP de alto riesgo pueden recibir tratamiento combinado de radioterapia externa (40-50Gy) junto con LDR-BT y hormonoterapia neoadyuvante, concomitante o adyuvante durante 2 a 3 años.

1.2.3.2 Implantes temporales; HDR-BT

La HDR-BT fundamentalmente se utiliza en combinación con radioterapia externa en el tratamiento del CaP de riesgo intermedio y alto riesgo. En monoterapia puede emplearse en el tratamiento de los pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto riesgo que tengan un perfil de riesgo más favorable⁽¹²³⁾.

1.2.5 Contraindicaciones del tratamiento

1.2.5.1 Contraindicaciones absolutas

Entre las contraindicaciones absolutas para el tratamiento con braquiterapia se incluyen:

- La presencia de metástasis a distancia,
- La ausencia de recto,
- Un mal estado general de salud y

- Una expectativa de vida inferior al menos a 10 años, aunque no existe un límite de edad⁽¹²³⁾.

1.2.5.2 Contraindicaciones relativas

Entre las contraindicaciones relativas para el tratamiento con braquiterapia se incluyen:

Obstrucción del tracto urinario inferior severa.

El grado de obstrucción urinaria se evalúa mediante el cuestionario IPSS y el flujo urinario medido mediante flujometría. Un IPSS ≤ 12 se asocia con unas tasas aceptables de toxicidad urinaria. Si el flujo máximo de la orina en la flujometría es inferior a 15ml/sg y el volumen de orina postmiccional superior a 100ml se recomienda el tratamiento de la obstrucción en la salida de la orina. En caso de que el tratamiento médico con α -bloqueantes y/o 5ARIs fracase se puede realizar una resección transuretral de próstata (RTUP)^(123,124).

RTUP previa.

Podría ocasionar que la dosimetría final no fuera la deseada al impedir el implante de las semillas en la glándula prostática o que la uretra recibiera mayor dosis de radiación lo que conllevaría un mayor riesgo de estenosis de uretra e incontinencia, aunque no hay evidencia de que los pacientes que son sometidos a una RTUP previo al tratamiento con braquiterapia tengan una mayor toxicidad. Sin embargo, el implante de braquiterapia necesita demorarse al menos 4 meses desde la RTUP^(123,124).

Irradiación previa en la región pélvica

Los tratamientos previos con radioterapia pueden conllevar un mayor riesgo de complicaciones. En estos casos se necesita un análisis detallado de la historia médica radioterápica y de las zonas tratadas con radioterapia así como tener detallados todos los síntomas y signos de toxicidad tardía^(123,124).

Volúmenes de próstata superiores a 50 cc

Suponen un reto técnico e incrementan el riesgo de obstrucción de los lóbulos. En estos casos el tratamiento con citorreductor puede disminuir el volumen de la próstata cerca de un 25 a 35%^(123,124).

Otras complicaciones:

- Presencia de enfermedades inflamatorias intestinales^(123,124).
- Restricciones en anatomía pélvica derivadas de traumatismos previos o malformaciones congénitas en las que puede haber interferencias con el arco púbico. En estos casos se puede realizar una evaluación previa al implante de braquiterapia mediante técnicas de imagen como TAC o RM⁽¹²⁴⁾.

1.2.6 Seguimiento

El seguimiento del paciente tratado con braquiterapia se justifica por la necesidad de evaluar de manera inmediata y a largo plazo los resultados oncológicos y efectos secundarios o complicaciones derivados del tratamiento. Además permite la posibilidad de ofrecer segundas líneas de tratamiento con intención curativa en caso de recidiva bioquímica.

En el seguimiento se recomienda realizar una historia específica de la enfermedad, determinación de PSA y un TR a los 3, 6 y 12 meses después del

tratamiento, cada 6 meses hasta cumplir el tercer año y posteriormente de manera anual⁽¹⁾.

Después de un tratamiento con radioterapia, el PSA desciende lentamente. El intervalo hasta alcanzar el PSA nadir puede ser de hasta 3 o más años⁽¹⁾. La recidiva bioquímica se define según el consenso RTOG-ASTRO Phoenix como el ascenso de 2 ng/ml sobre el PSA nadir, independientemente de que los pacientes hayan recibido o no hormonoterapia⁽¹¹³⁾.

1.2.7 Resultados oncológicos

El tratamiento con LDR-BT en monoterapia tiene unas tasas de supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 12 y 15 años del 89% y 85,9% respectivamente en el CaP de bajo riesgo y de 78-79,9% en casos seleccionados CaP de riesgo intermedio⁽¹²³⁾.

Respecto a la HDR-BT, las tasas supervivencia libre de recurrencia bioquímica después de una media de seguimiento de 9 años son del 85,3% en CaP de bajo riesgo, del 80,3% en CaP de riesgo intermedio y del 67,8% en CaP de alto riesgo respectivamente⁽¹⁾.

La combinación de LDR-BT junto con radioterapia externa ofrece tasas de supervivencia libre de recurrencia bioquímica del 80% a los 10 años y del 87% si se combinan HDR-BT junto con radioterapia externa en pacientes con CaP de riesgo intermedio. La tasa de supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 5 años en los pacientes con CaP de alto riesgo tratados con HDR-BT combinada con radioterapia externa es del 69%⁽¹²³⁾.

1.2.8 Tumores secundarios radioinducidos

La posibilidad de desarrollar tumores radioinducidos debe tenerse especialmente en cuenta cuando se tratan pacientes jóvenes o en aquellos con una esperanza de vida superior a 15 años aunque el riesgo de desarrollar un tumor después del tratamiento con braquiterapia es muy bajo comparado con la radioterapia externa⁽¹²³⁾.

El grupo de Seattle ha descrito un ligero aumento de la incidencia de tumores vesicales (riesgo absoluto de 35 tumores por cada 10000 pacientes) a partir del quinto año de tratamiento de LDR-BT pero solo cuando se combina con radioterapia externa⁽¹²³⁾.

2- HIPOTESIS Y OBJETIVOS

El CaP es uno de los tumores más prevalentes en España. La incidencia estimada es de 70,75 por cada 100.000 varones. Cada año se diagnostican 19.107 casos nuevos.

El tratamiento del CaP ofrece un control local excelente y una perspectiva de curación razonable. Los factores más dominantes en la toma de esta decisión son el riesgo de metástasis y muerte por la enfermedad a medida que pasa el tiempo si esta no es tratada, la edad y la expectativa de vida del paciente. Si bien las complicaciones derivadas del mismo deberían ser un factor importante también. Los límites de la vida en el ser humano están cambiando. Viviremos más y en mejores condiciones.

El avance de la investigación en oncología implica la consecución de la curación o una mayor supervivencia pero también la promoción del bienestar de los pacientes y sus familiares, con el fin de conseguir una mejor calidad de vida a lo largo de todo el proceso de la enfermedad y también una vez que esta está en remisión, facilitando la desestigmatización que el cáncer y las secuelas del tratamiento pueden provocar.

La calidad de vida relacionada con la salud en cualquier modalidad terapéutica del CaP se evalúa como el cambio a lo largo del tiempo en aspectos asociados con la sintomatología miccional e incontinencia urinaria (IU), función sexual, función rectal e intestinal y vitalidad.

Por tanto, la identificación de los factores que contribuyen a la aparición de STUI y DE en los pacientes diagnosticados de CaP de bajo riesgo localizado que son tratados con LDR-BT en nuestro medio sería de gran interés, ya que podríamos aconsejar a los pacientes con CaP en la toma de decisiones sobre el tratamiento primario de su enfermedad así como desarrollar esquemas de seguimiento más adecuados para nuestros pacientes.

2.1. Objetivo principal

Identificación de factores pronósticos relacionados con la STUI y la DE en nuestra serie de pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con LDR-BT mediante semillas de I^{125} .

2.2 Objetivos secundarios

1. Describir las características generales de nuestra serie de pacientes con CaP localizado tratados con LDR-BT mediante semillas de I^{125} .
2. Describir la evolución oncológica y clínica en el tiempo en nuestra serie de la técnica de LDR-BT mediante semillas de I^{125} .
3. Descripción de la toxicidad y complicaciones asociadas al tratamiento de LDR-BT mediante semillas de I^{125} en nuestra población estudiada.

3- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Ámbito del estudio

Para la elaboración de esta Tesis Doctoral se ha realizado un análisis retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de CaP de bajo riesgo y riesgo intermedio que fueron tratados con LDR-BT con semillas de I^{125} en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2011 y 2016 en los Servicios de Urología y Oncología radioterápica del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid

3.2 Obtención de los datos

Las historias clínicas de los pacientes se han revisado para efectuar la recogida de los datos.

La última actualización de los pacientes se ha realizado en octubre del año 2016.

3.3 Población del estudio

Se identificaron 107 pacientes diagnosticados de CaP que habían sido tratados mediante LDR-BT con implante de semillas de I^{125} entre los años 2013 y 2016.

Los pacientes diagnosticados de CaP de bajo riesgo (PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason ≤ 6 y Estadío cT1-T2a) o de riesgo intermedio (PSA 10-20 ng/ml o Gleason solo 3+4 o Estadío cT2b-c) con un solo factor de riesgo desfavorable, candidatos a tratamiento con LDR-BT fueron evaluados mediante TR y ecografía transrectal. Los STUI se evaluaron utilizando el cuestionario IPSS y flujometría con determinación de Qmax y residuo postmiccional. La función eréctil se evaluó mediante una escala médica de tres puntos.

Se consideró como condición necesaria para el tratamiento con LDR-BT que el volumen de la próstata fuera igual o inferior a 50cc, el Qmax fuese superior a 15 ml/sg,

el residuo postmiccional medido mediante ecografía abdominal inferior a 100cc y un valor del IPSS \leq 15.

Se administró hormonoterapia citorreductora (bicalutamida 50mg durante 10 días junto con un agonista de LHRH trimestral y tamsulosina/dutasterida 0.4/0.5mg durante 3 meses) en aquellos casos en los que el volumen prostático excedía los 50cc.

Cualquier medicación antiagregante o anticoagulante se suspendió 7 días antes del procedimiento.

Los implantes de LDR-BT se realizaron con raquianestesia y sedación o anestesia general según las condiciones del paciente o preferencia del anestesista.

A continuación se describe el procedimiento de LDR-BT realizado en nuestro centro hospitalario:

- Con el paciente ya anestesiado, se realiza sondaje vesical bajo condiciones asépticas y antisépticas.
- El enfermo se coloca en posición de litotomía.
- Se coloca el estabilizador y el *stepeer*.
- Se coloca la sonda del ecógrafo, se realiza un ajuste fino del estabilizador y se posiciona la rejilla.
- Se verifica la coincidencia de la rejilla digital del ecógrafo con la rejilla de planificador para un corte transversal y uno sagital.
- Se realiza una ecografía transrectal para verificar el volumen de próstata obtenido previamente y se identifica la posición de la base prostática
- Se realiza un estudio ecográfico con cortes transversales, espaciados 5mm, con cobertura de toda la próstata desde base hasta ápex, incluyendo un corte adicional por encima de la base y por debajo del ápex, necesarios para el cálculo dosimétrico.
- En el planificador se procesan las imágenes y se contornea la próstata, uretra y recto en cada uno de los cortes transversales.

- Se inicia la colocación de las agujas en un corte transversal aproximadamente en el centro de la próstata, posicionándolas en el sitio que se considere más adecuado. Se inserta la aguja y acto seguido se identifica en el planificador la posición real en la que está, ya que la imagen que tenemos es en un tiempo real.
- Una vez insertadas todas las agujas se vuelve a realizar un nuevo estudio ecográfico con el edema producido en la próstata, tomando nuevos cortes transversales cada 5mm con el fin de actualizar las imágenes en el planificador. Se decide también la nueva posición de la uretra, recto y vejiga en cada corte.
- A continuación se procede a hacer la dosimetría, según la indicación clínica y los criterios de valoración dosimétrica:

Tipo de tratamiento	Indicaciones clínicas	Dosis prescrita	Cobertura de próstata	Límite de dosis a recto	Límite de dosis a uretra
Monoterapia	PSA ≤ 10 ng/ml Gleason ≤ 6 Estadio cT1-T2a Próstata ≤ 50 cc IPSS ≤ 15 Qmax ≥ 15 ml/sg	145 Gy	V100 $\geq 95\%$ CTV V150 $< 50\%$ CTV V200 $< 15-25\%$ CTV D90 ≥ 160 Gy ($> 110\%$ dosis prescrita)	V100 $\leq 5\%$ de recto D2cc < 145 Gy D0,1 < 200 Gy	D1 $< 150\%$ de dosis prescrita D10 $< 150\%$ de dosis prescrita D30 $< 130\%$ de dosis prescrita
Tratamiento combinado con 46Gy radioterapia externa 3-4 semanas después	PSA 10-20 ng/ml Gleason solo 3+4 Estadio cT2b-c Próstata ≤ 50 cc IPSS ≤ 15 Qmax ≥ 15 ml/sg	108 Gy	V100 $\geq 95\%$ CTV V150 $< 50\%$ CTV V200 $< 15-25\%$ CTV D90 ≥ 119 Gy ($> 110\%$ dosis prescrita)	V100 $\leq 5\%$ de recto D2cc < 108 Gy D0,1 < 149 Gy	D1 $< 150\%$ de dosis prescrita D10 $< 150\%$ de dosis prescrita D30 $< 130\%$ de dosis prescrita

A partir del año 2012, siguiendo las recomendaciones de la American Brachytherapy Society⁽¹²⁴⁾ se siguen los siguientes criterios dosimétricos:

Tipo de tratamiento	Indicaciones clínicas	Cobertura de próstata	Límite de dosis a recto	Límite de dosis a uretra
Monoterapia 145Gy	PSA \leq 10 ng/ml, Gleason \leq 6, Estadio cT1-T2a, Próstata \leq 50cc, IPSS \leq 15, Qmax \geq 15ml/sg	V100 \geq 95%CTV V150 $<$ 50%CTV V200 $<$ 15-25% CTV	V100 \leq 5% de recto D2cc $<$ 145Gy	D1 $<$ 150% de dosis prescrita D10 $<$ 150% de dosis prescrita
	PSA 10-20 ng/ml o Gleason solo 3+4 o Estadio cT2b-c y Próstata \leq 50cc, IPSS \leq 15 y Qmax \geq 15ml/sg	D90 \geq 160Gy ($>$ 110% dosis prescrita)	D0,1 $<$ 200Gy	D30 $<$ 130% de dosis prescrita

- Con la dosimetría se construye la carga de tratamiento (sistema de planificación VariSeed 9,01 de Varian Medical Systems), disponiendo en cada una la disposición de semillas (modelo 1251 STM) y espaciadores indicada.
- Las agujas se cargan cada una de ellas con el número de semillas que les corresponde y durante la retirada de la aguja guía se identifica las semillas

depositadas ecográficamente en un corte longitudinal, generando las isodosis según el posicionamiento real de las semillas.

- De manera opcional se realiza uretrocistoscopia.
- El procedimiento finaliza con la medida de la tasa de exposición mediante un detector de radiación ambiental.
- Tras el implante se prescribe antibioterapia a dosis terapéuticas con ciprofloxacino en dosis de 500mg cada 12 horas durante 7 días, antiinflamatorios no esteroideos en dosis de 600mg cada 8 horas durante 15 días y un α -bloqueante durante 3 meses.
- Se realiza una TAC postimplante en las 24 horas siguientes al implante para comprobar el correcto posicionamiento de las semillas así como para realizar una evaluación dosimétrica.

El valor del Qmax y el residuo postmiccional, la puntuación del IPSS, los datos referentes a la esfera sexual de los pacientes y la aparición de toxicidad a nivel genitourinario (GU) y/o gastrointestinal (GI) según la escala CTCAE (common terminology criteria for adverse events) versión 4 se han recogido de manera retrospectiva a los 3 meses del implante, cada 6 meses durante los 5 primeros años de tratamiento y posteriormente de manera anual, aunque depende de la sintomatología y de la evolución del PSA.

La dosis que recibió el 90% de la próstata se denomina D90. El volumen de próstata que recibió el 100% y el 150% de la dosis prescrita es el V100 y el V150 respectivamente. El volumen de recto que recibió el 100% de la dosis prescrita se denomina V100 en recto. La dosis que recibió el 1% de la uretra corresponde con el D1 uretra.

El *PSA nadir* se corresponde con la cifra más baja de PSA después de haber realizado el tratamiento. *PSA bounce* se define como el aumento transitorio del $\text{PSA} \geq 0,1 \text{ ng/ml}$ después de alcanzar el *PSA nadir*^(125,126). El fracaso bioquímico se ha determinado utilizando la definición de Phoenix de valor de PSA igual al $\text{nadir} + 2 \text{ ng/ml}$ ⁽¹¹³⁾.

El cuestionario IPSS es la herramienta de valoración clínica más utilizada para evaluar la función urinaria. Establece grupos de gravedad de STUI en unos rangos que varían de 0 a 7 puntos para los síntomas de intensidad leve, de 8 a 20 puntos en los de intensidad moderada y de 20 a 35 puntos en los de intensidad severa. El primer valor más alto de IPSS después de la braquiterapia se denomina *pico de IPSS*⁽¹²⁵⁾. La puntuación más baja del IPSS después del pico de síntomas se denomina *IPSS nadir*⁽¹²⁵⁾. La aparición de una segunda o más exacerbaciones en la sintomatología miccional se denomina *IPSS flare* y está definido por un aumento de 5 o más puntos sobre el IPSS nadir; este empeoramiento es transitorio y tiene una duración corta en la mayoría de los pacientes^(127,128). Aunque la resolución de IPSS ha tomado diferentes denominaciones en los distintos artículos publicados en la literatura^(126,129–132), hemos optado por considerar un criterio estricto en el que la recuperación del IPSS se define como el restablecimiento del valor basal de IPSS o un valor igual al basal+2 puntos^(130,132,133).

La incontinencia de orina se ha definido como el uso de cualquier absorbente, independientemente de la causa que lo motiva y de la cantidad de la pérdida de orina⁽¹³⁴⁾.

La función eréctil se ha evaluado según una escala médica de 3 puntos que corresponden con DE total en los casos en los que existe ausencia de erección, DE parcial cuando la erección haya sido insuficiente para penetrar o adecuada para penetrar pero subóptima y ausencia de DE cuando la erección si la erección óptima para penetrar⁽¹³⁴⁾.

La toxicidad GU y GI según los criterios CTCAE versión 4. Los diferentes grados se refieren a la severidad de los efectos adversos:

- Grado 1: leves. Pacientes asintomáticos o con sintomatología leve. Sólo observaciones clínicas o de diagnóstico. No está indicado en tratamiento.
- Grado 2: moderados. Intervención indicada mínimamente invasiva, local o no indicada. Limita las actividades de la vida diaria apropiadas según la edad.

- Grado 3: Severo o medicamento significativa pero no amenaza de manera inmediata la vida. Está indicada la hospitalización o una prolongación de la misma. Incapacitante. Limita los cuidados básicos de la vida diaria.
- Grado 4: consecuencias potencialmente mortales.
- Grado 5: Muerte relacionada con el acontecimiento adverso.

La toxicidad urinaria aguda se define como aquella que aparece en los primeros 12 meses después de la LDR-BT mientras que la toxicidad tardía se define como aquella que aparece 12 meses o más después del implante⁽¹²⁹⁾. Respecto a la toxicidad GI, se denominan agudas aquellas manifestaciones que ocurren en las primeras 6 semanas después del tratamiento mientras que la toxicidad tardía es aquella que aparece 6 semanas o más tarde después del implante intersticial⁽¹³⁵⁾.

3.4 Variables estudiadas

La muestra cuenta con total de 107 pacientes.

De cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se recogieron las siguientes variables clínicas:

3.4.1 Variables demográficas

- Edad en años (fecha de braquiterapia-fecha de nacimiento)
- Peso en kg.
- Talla en metros.

- Se calculó el índice de masa corporal según la fórmula $IMC = \text{peso(kg)} / \text{altura}^2(\text{metros})$.
- Enfermedades asociadas:
 - Diabetes mellitus (DM) (si/no).
 - HTA (si/no).
 - Dislipemia (DL) (si/no).
 - Enfermedad neurológica (si/no).

3.4.2 Variables pre-braquiterapia

- PSA en ng/ml.
- Estadio clínico (cT).
- Score de Gleason en la biopsia.
- Volumen de próstata en centímetros cúbicos.
- Flujo máximo de orina (Qmax) en ml/sg.
- Residuo postmiccional en centímetros cúbicos.
- Cuestionario IPSS.
- Escala médica de valoración de función erétil.
- IU (si/no).
- Hormonoterapia citorreductora (si/no).

3.4.3 Variables relacionadas con la braquiterapia

- Fecha del implante.
- Número de agujas.
- Número de semillas.
- Densidad de semillas.
- Dosis total en Gray (Gy).
- V100 en próstata en porcentaje.
- V150 en próstata en porcentaje.
- D90 en próstata en Gy
- V100 en recto en porcentaje.
- D1 en uretra en Gy.
- Tratamiento combinado con radioterapia externa (si/no).

3.4.4 Variables durante el seguimiento

- PSA en ng/ml.
- Cuestionario IPSS.
- Escala médica de valoración de función eréctil.
- Flujo máximo de orina en ml/sg.
- Residuo postmiccional en centímetros cúbicos.
- Existencia de recidiva bioquímica (si/no).
- Toxicidad GU y GI.

3.5 Confidencialidad de los datos

Después de la recogida de los datos se procedió a la anonimización del registro de la base de datos, para cumplir con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal (B.O.E, núm 298 de 14 de diciembre de 1999)

3.6 Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables analizadas mediante los estadísticos habituales para las variables cuantitativas (media, desviación estándar, mediana, percentiles, etc) y cualitativas (frecuencias y porcentajes).

Con el fin de encontrar una solución que fuera operativa y que nos permitiera conocer el comportamiento funcional en el tiempo, para cada uno de los 107 pacientes de la muestra se trazó una curva de evolución en el tiempo definida por sus intervalos de seguimiento y la puntuación obtenida de cada registro funcional a estudio. Con cada una de las 107 curvas de evolución se generó una función mediana (percentil 50) y unas curvas acompañantes en los percentiles 25 y 75 y 5 y 95 a lo largo de todo su recorrido, obteniendo de esta manera, el comportamiento evolutivo a lo largo del tiempo del global de los pacientes estudiados en esta serie. La prueba no paramétrica U-Mann-Whitney se ha utilizado para estudiar las diferencias en una variable numérica entre los grupos marcados por una variable dicotómica; Kruskal-Wallis se ha utilizado para estudiar las diferencias en una variable numérica entre tres o más grupos marcados por una variable dicotómica debido al incumplimiento de la hipótesis de normalidad. La correlación de Pearson se utilizó con el fin de estudiar la relación entre dos variables numéricas. El test de Chi-cuadrado se utilizó con el fin de estudiar la relación entre dos variables categóricas. Se ha realizado una regresión lineal múltiple para conocer la influencia de un conjunto de variables numéricas sobre una variable también numérica. La significación estadística se consideró cuando existió una $p < 0,05$.

Todos los cálculos se han realizado con el paquete estadístico SPSS® versión 24.0.

4- RESULTADOS

4.1 Características clínicas

La mediana de edad de los 107 pacientes varones incluidos en este análisis fue de 70 años (P25-P75:66-74) de los que el 63,6% tenía una edad comprendida entre 65 y 75 años.

Un 49,5% tenía HTA, el 21,50% DM y el 41,12% DL. Un 11,2% padecía alguna enfermedad neurológica, entre ellos un paciente con vejiga neurógena. La mediana de IMC fue de 31,95 (29,47-34,45).



La mediana en la puntuación del cuestionario IPSS fue de 5 (3-8). Un 15% de los pacientes recibió hormonoterapia citorreductora durante una mediana de tiempo de 3 meses. La mediana de volumen prostático fue de 33gr (26,79-39,35) y la de flujo máximo de orina y de residuo postmiccional de 16,5 ml/sg (13,6-22,2) y de 40,8 cc (17,30-80,71). El 12,15% de los pacientes tratados tenían IU.

Un 33,6% de los pacientes refirieron una función eréctil normal, el 29% DE parcial y el 29% una DE total (erecciones no adecuadas para el coito).

Una descripción detallada de las variables clínicas se observa en las siguientes tablas 7-9:

Variable	N	Mediana	P25-P75	Media	DS	Mín-Máx
Edad (años)	107	70	66-74	69,8	6,31	52-85
IMC	76	32	29,47-34,45	32,56	5,58	20,85-58,83
Peso (kg)	101	76	72-83	78,87	13,55	52-145
Talla (m)	78	1,7	1,64-1,74	1,69	0,07	1,50-1,87
IPSS basal	99	5	3-8	6,131	3,82	0-19
Volumen próstata (cc)	107	33	26,79-39,35	33,15	9,12	13-57,40
Qmax basal (ml/sg)	94	16,4	13,1-22,2	16,69	7,48	5,6-34,5
RPM (cc)	81	40,8	17,30-80,71	52,64	4,69	0-161

Tabla 7. Características clínicas de la serie (I)

Variable	SI (%)	NO(%)
Diabetes mellitus	23 (21,5)	84 (78,5)
Hipertensión arterial	53 (49,5)	54 (50,5)
Dislipemia	44 (41,1)	63 (58,9)
Enf. Neurológica	12 (11,2)	95 (88,8)
Incontinencia urinaria	13 (12,15)	94 (87,85)

Tabla 8. Características clínicas de la serie (II)

Disfunción sexual	Número de pacientes	%
Ausencia disfunción eréctil	36	33,64
Disfunción eréctil parcial	31	28,97
Disfunción eréctil total	31	28,97
No consta	9	8,42

Tabla 9. Características clínicas de la serie (III)

4.2 Características patológicas del tumor

La mediana de PSA de los pacientes fue de 5,86 años (4,97-7,59). El PSA fue <10ng/ml en el 96,3%. El 82,2% tuvo un score de Gleason en la biopsia ≤ 6 y el 71,96% un estadio clínico igual a cT1. El 72,9% se clasificó en el grupo de bajo riesgo de D'Amico.

Las características patológicas del paciente con CaP sometido a braquiterapia intersticial se detallan en la tabla 10:

Variable	Número	(%)
PSA		
<10	103	96,3%
10-20	4	3,7%
≥ 20	0	0,0%
Score Gleason de la biopsia		
≤ 6	88	82,2%
7-8	19	17,8%
Estadio clínico (cT)		
T1	77	71,0%
T2a	19	17,8%
T2b	7	6,5%
T2c	4	3,7%
$\geq T3$	0	0,0%
Riesgo D'Amico		
Bajo riesgo	78	72,9%
Riesgo intermedio	24	22,4%
Alto riesgo	5	4,7%

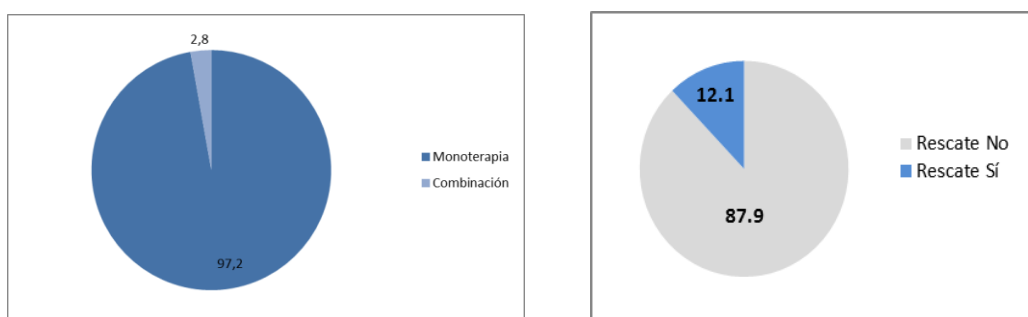
Tabla 10. Características patológicas del tumor

4.3 Características de la técnica de LDR-BT.

El conjunto entero de los implantes se realizó empleando una técnica estandarizada de liberación de semillas de I^{125} en tiempo real. La braquiterapia se

realizó como tratamiento primario del CaP en un 87,9% de los casos y en un 12,1% como tratamiento de rescate en CaP radiorrecurrente.

Un 97,2% de los pacientes recibieron tratamiento de LDR-BT en monoterapia y en un 2,8% se combinó con 46Gy de radioterapia externa. Se alcanzó una dosis total de 145 Gy en el 86,92% de los pacientes y de 108 Gy en el 13,08%.



Se utilizó una mediana de 16 agujas (14,5-17) y de 59 semillas (51,5-67). La mediana de densidad de semillas fue de 1,81 (1,62-2,06).

En la dosimetría realizada de manera intraoperatoria, la mediana de D90 fue de 167,32 Gy (162,34-172,37), la de V100 de 97,18% (96,27-98,46), la de V150 de 61,29% (58,03-64,12), de V100 en recto de 2,46% (1,10-3,52) y la de D1 en uretra de 137,9Gy (132,3-143).

Variable	N	Mediana	P25-P75	Media	DS	Mín-máx
Agujas (nº)	107	16	14,5-17	15,65	2,1	11-20
Semillas (nº)	107	59	51,5-67	58,3	11,44	31-82
D90 (Gy)	107	167,32	162,34-172,37	160,66	20,88	98,72-186,53
V100 (%)	107	97,18	96,27-98,46	97,25	1,39	92,10-99,88
V150 (%)	107	62,29	58,03-64,12	60,45	6,08	37,63-64,12
V100 recto (%)	107	2,46	1,10-3,52	2,43	1,77	0-9,68
D1 uretra (Gy)	107	137,9	132,3-143	139,3	14,99	104,5-214,4

Tabla 11. Características de la técnica de LDR-BT de la serie

La distribución del número de implantes por año se describe en la fig 18:

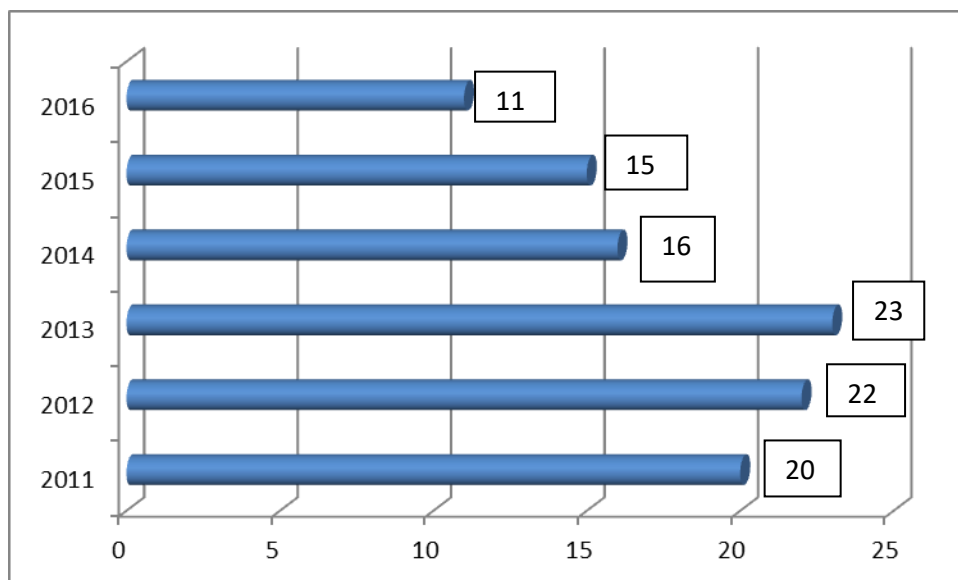


Fig 18. Distribución anual del número de implantes de LDR-BT

4.4 Tiempo de seguimiento de la serie

La media de seguimiento de la serie fue de $31,99 \pm 16,53$ meses, con una mediana de 33 meses. El número de pacientes estratificado por tiempo de seguimiento puede verse en la siguiente tabla 12 y fig 19:

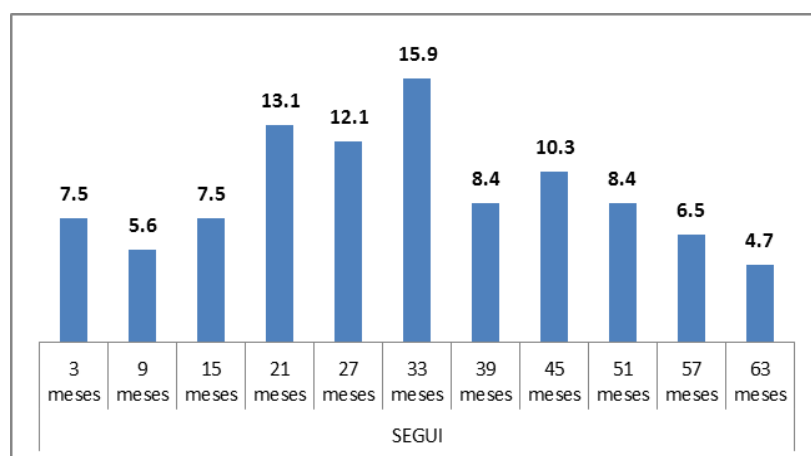


Fig 19. Tiempo de seguimiento de la s

SEGUIMIENTO MESES		
	N	%
3 meses	8	7,5
9 meses	6	5,6
15 meses	8	7,5
21 meses	14	13,1
27 meses	13	12,1
33 meses	17	15,9
39 meses	9	8,4
45 meses	11	10,3
51 meses	9	8,4
57 meses	7	6,5
63 meses	5	4,7
Total	107	100,0

Tabla 12. Tiempo de seguimiento de la serie

4.5 Incidencia de recidiva bioquímica y mortalidad

En el 75% de los pacientes en el momento de este análisis, a 39 meses de seguimiento, el PSA fue $\leq 0,03\text{ng/ml}$, mostrando una tendencia a la disminución progresiva.

La mediana de PSA a los 15, 27 y 39 meses fue de 0,42, 0,26 y 0,17ng/ml, respectivamente (tabla 13, fig 20).

PSA	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 75	Desviación estándar
Basal	107	6,22	5,86	0,37	16,72	4,95	7,59	2,19
3 meses	103	1,53	1,23	0,03	6,49	0,73	2,07	1,25
9 meses	96	0,74	0,61	0,02	2,61	0,33	0,94	0,59
15 meses	92	0,61	0,42	0,02	4,96	0,23	0,68	0,67
21 meses	80	0,59	0,34	0,05	4,51	0,19	0,55	0,77
27 meses	65	0,46	0,26	0,04	4,33	0,13	0,51	0,65
33 meses	57	0,32	0,21	0,04	1,55	0,12	0,37	0,33
39 meses	39	0,52	0,17	0,04	10,50	0,11	0,30	1,66

Tabla 13. Cinética del PSA en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

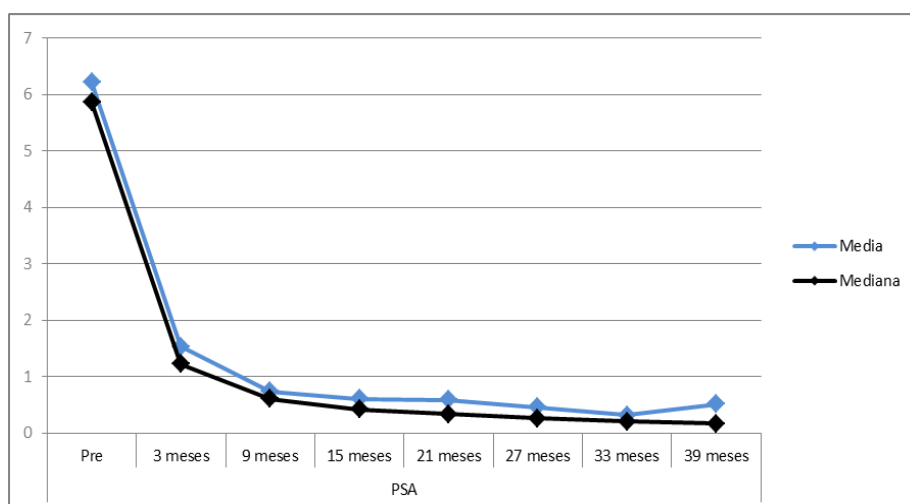


Fig 21 Basal del PSA en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Tres de los 107 pacientes incluidos en este análisis han fallecido por causas no relacionadas con el CaP, por lo que la mortalidad global de esta serie es de 2,8%.

Se observó un *PSA bounce* con una recuperación espontánea, entre los 19 y los 36 meses. Dos pacientes (1,9%) presentaron elevaciones del PSA con criterio de recidiva bioquímica empleando la definición de Astro-Phoenix, a los 21 y 39 meses respectivamente. La supervivencia libre de recidiva bioquímica a 39 meses de seguimiento es del 99,08%.

4.6 Sintomatología del Tracto Urinario Inferior (STUI)

4.6.1 IPSS

La mediana de IPSS pretratamiento para esta población estudiada fue de 5 (P25-P75: 3-8). El IPSS parece mostrar una tendencia a aumentar durante los primeros 6 meses, alcanzando un pico de IPSS de 9 (5-14). Posteriormente, el parece mostrar una tendencia a disminuir desde el 6° mes de seguimiento hasta alcanzar su valor de nadir hacia el mes 26° mes de la fecha del implante, donde alcanza una mediana de 5 (4-7) (Tabla 14, fig 21). La muestra parece tener una tendencia a experimentar una

exacerbación de los síntomas de carácter leve entre los meses 30 y 34 y a partir del 56° mes de seguimiento, aunque sin llegar a producirse síntomas flare (+1 y +3 puntos respectivamente)

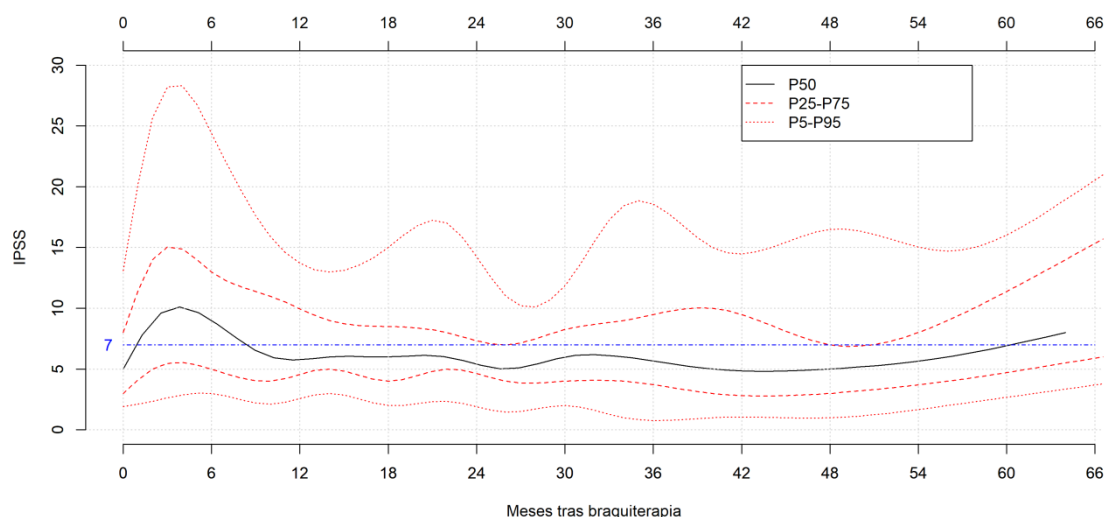


Fig 21. Evolución del IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

IPSS	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 75	Desviación estándar
Basal	99	6,13	5,00	0,00	19,00	3,00	8,00	3,82
3 meses	77	10,16	9,00	0,00	28,00	5,00	13,00	6,81
9 meses	71	8,21	6,00	1,00	28,00	4,00	11,00	5,89
15 meses	69	7,52	6,00	1,00	23,00	5,00	9,00	4,27
21 meses	59	7,27	6,00	1,00	26,00	5,00	8,00	4,62
27 meses	50	6,14	5,00	1,00	18,00	4,00	8,00	3,59
33 meses	44	6,59	6,00	1,00	21,00	3,00	9,00	4,78
39 meses	30	6,43	5,00	1,00	19,00	3,00	10,00	4,64

Tabla 14. Evolución del IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Para evaluar la evolución de la sintomatología miccional según la intensidad de los síntomas (fig 22) los pacientes se agruparon en aquellos que tuvieron una intensidad de síntomas leves antes del implante (n=68) y por otro lado, los de intensidad moderada

o severa (n=40). En la representación gráfica de ambos grupos podemos observar un trazado bastante similar.

En los pacientes con síntomas leves, la muestra parece tener tendencia a alcanzar el pico de IPSS en los primeros meses de seguimiento, con una mejoría posterior de la sintomatología. Muestran tendencia a alcanzar el nadir de IPSS cerca del 12º mes de seguimiento, momento en el que la muestra expresa una estabilidad de la sintomatología miccional. Sin embargo, en los pacientes con una intensidad de síntomas moderada-severa antes del tratamiento muestran tendencia a tener un pico de IPSS más tardío aunque menos pronunciado. La resolución de los síntomas es más lenta aunque progresiva hasta alcanzar el IPSS nadir cerca del 30º mes de seguimiento, a pesar de que pueden presentar más exacerbaciones de su clínica miccional.

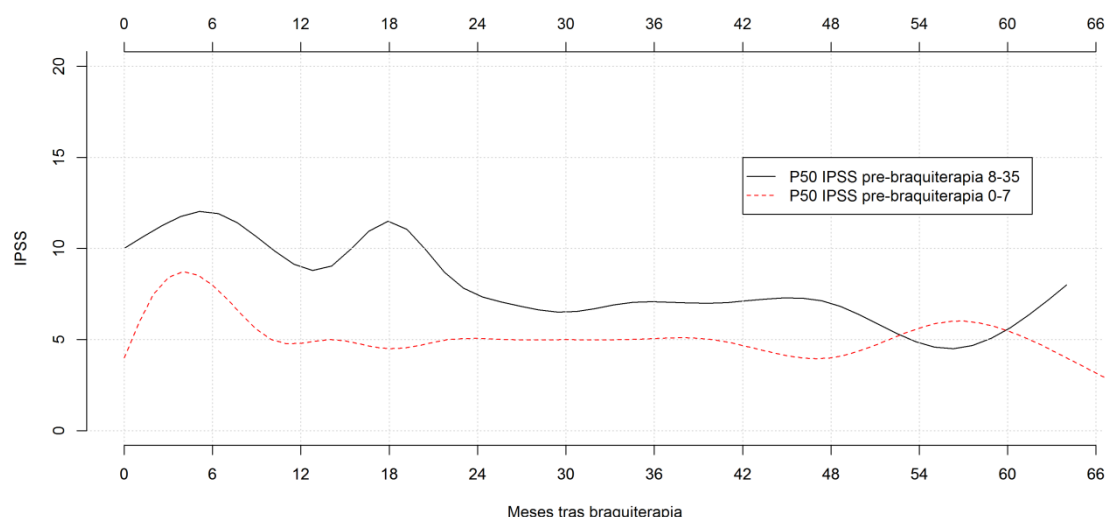


Fig 22. Evolución del IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125} según el valor del IPSS basal

El 62,3% y el 73,3% de los pacientes tienen IPSS leve a los 15 y 39 meses, respectivamente.

El número de pacientes según la categoría de IPSS a lo largo del seguimiento se muestra en la siguiente tabla 15, fig 23:

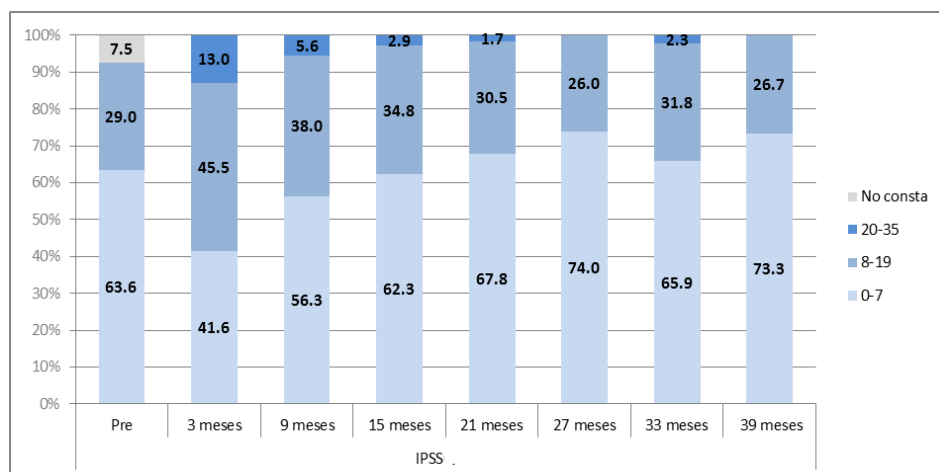


Fig 23. Número y porcentaje de pacientes según la categoría del IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

IPSS	0-7		8-19		20-35		No consta		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Basal	68	63,6	31	29,0	0	0,0	8	7,5	107	100,0
3 meses	32	41,6	35	45,5	10	13,0	0	0,0	77	100,0
9 meses	40	56,3	27	38,0	4	5,6	0	0,0	71	100,0
15 meses	43	62,3	24	34,8	2	2,9	0	0,0	69	100,0
21 meses	40	67,8	18	30,5	1	1,7	0	0,0	59	100,0
27 meses	37	74,0	13	26,0	0	0,0	0	0,0	50	100,0
33 meses	29	65,9	14	31,8	1	2,3	0	0,0	44	100,0
39 meses	22	73,3	8	26,7	0	0,0	0	0,0	30	100,0

Tabla 15. Número y porcentaje de pacientes según la categoría del IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

4.6.2 Análisis bivalente de las variables clínicas y patológicas en relación con la sintomatología miccional

4.6.2.1 Edad

Al estratificar los pacientes en dos grupos de edad (<70 y ≥ 70 años), el análisis no muestra diferencias estadísticamente significativa entre la edad en el momento del tratamiento con LDR-BT y los valores de IPSS durante el seguimiento en ninguno de los momentos como se muestra en la tabla 16, fig 24:

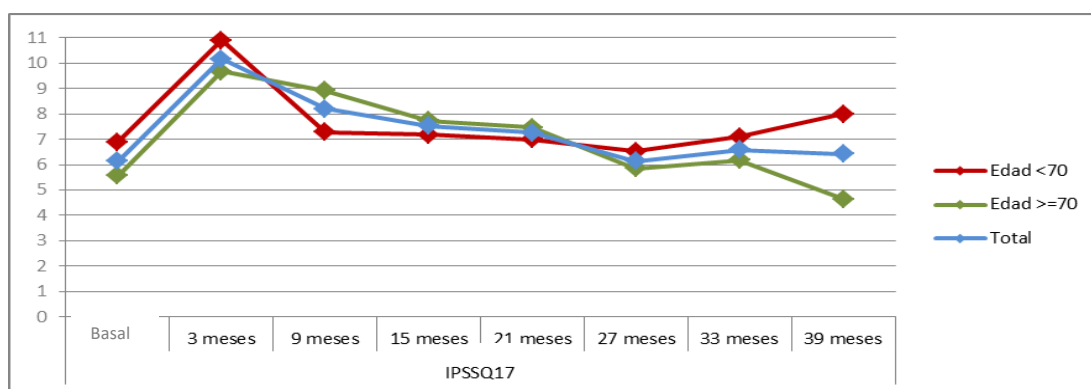


Fig 24. Evolución del IPSS estratificado por edad en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

	Edad			U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica (bilateral)
	<70	≥70	Total			
IPSS basal	Media 6,90	Media 5,56	Media 6,13	1005,000	-1,366	0,172
IPSS 3 meses	10,90	9,68	10,16	677,000	-0,293	0,769
IPSS 9 meses	7,29	8,92	8,21	480,000	-1,630	0,103
IPSS 15 meses	7,19	7,74	7,52	469,000	-1,213	0,225
IPSS 21 meses	7,00	7,46	7,27	381,000	-0,607	0,544
IPSS 27 meses	6,52	5,86	6,14	294,500	-0,198	0,843
IPSS 33 meses	7,10	6,17	6,59	226,500	-0,320	0,749
IPSS 39 meses	8,00	4,64	6,43	75,500	-1,526	0,127

Tabla 16. Evolución del IPSS estratificado por edad en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

4.6.2.2 Qmax

El análisis no muestra correlación estadísticamente significativa entre el valor de Qmax en el momento del tratamiento con LDR-BT y los valores de IPSS durante el seguimiento en ninguno de los momentos considerados, como se muestra en la tabla 17:

Correlaciones		Qmax basal
IPSS basal	Correlación de Pearson	-0,102
	Sig. (bilateral)	0,346
	N	87
IPSS 3 meses	Correlación de Pearson	0,029
	Sig. (bilateral)	0,809
	N	72
IPSS 9 meses	Correlación de Pearson	-0,064
	Sig. (bilateral)	0,608
	N	67
IPSS 15 meses	Correlación de Pearson	-0,189
	Sig. (bilateral)	0,134
	N	64
IPSS 21 meses	Correlación de Pearson	-0,096
	Sig. (bilateral)	0,487
	N	55
IPSS 27 meses	Correlación de Pearson	-0,083
	Sig. (bilateral)	0,583
	N	46
IPSS 33 meses	Correlación de Pearson	-0,155
	Sig. (bilateral)	0,339
	N	40
IPSS 39 meses	Correlación de Pearson	-0,139
	Sig. (bilateral)	0,488
	N	27

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 17. Relación del IPSS y Qmax en nuestra serie de LDR-BT con semillas de *I*¹²⁵

4.6.2.3 IMC

El análisis no muestra correlación estadísticamente significativa entre el IMC en el momento del tratamiento con LDR-BT y los valores de IPSS durante el seguimiento en ninguno de los momentos, como se muestra en la tabla 18:

Correlaciones		IMC
IPSS basal	Correlación de Pearson	-0,116
	Sig. (bilateral)	0,334
	N	71
IPSS 3 meses	Correlación de Pearson	-0,024
	Sig. (bilateral)	0,863
	N	55
IPSS 9 meses	Correlación de Pearson	-0,149
	Sig. (bilateral)	0,277
	N	55
IPSS 15 meses	Correlación de Pearson	-0,184
	Sig. (bilateral)	0,191
	N	52
IPSS 21 meses	Correlación de Pearson	0,096
	Sig. (bilateral)	0,534
	N	44
IPSS 27 meses	Correlación de Pearson	0,042
	Sig. (bilateral)	0,813
	N	34
IPSS 33 meses	Correlación de Pearson	0,157
	Sig. (bilateral)	0,415
	N	29
IPSS 39 meses	Correlación de Pearson	-0,127
	Sig. (bilateral)	0,593
	N	20

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 18. Relación del IPSS e IMC en nuestra serie de LDR-BT con semillas de *I*¹²⁵

4.6.2.4 DM

El análisis indica que existe relación a los 9 meses entre la presencia de DM y los valores de IPSS durante el seguimiento, como se muestra en la tabla 19, fig 25:

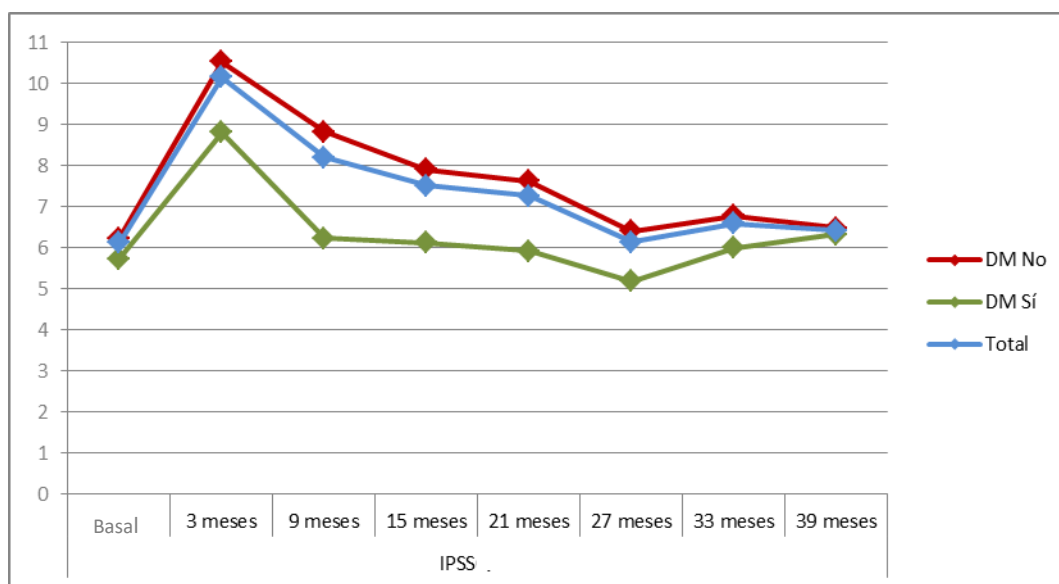


Fig 25. Evolución del IPSS en función de la presencia de DM en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

	DM			U de Mann-Whitney	Z	Sig, asintótica (bilateral)
	No	Sí	Total			
IPSS basal	Media 6,23	Media 5,74	Media 6,13	736,500	-0,210	0,834
IPSS 3 meses	10,53	8,82	10,16	432,500	-0,954	0,340
IPSS 9 meses	8,83	6,24	8,21	299,500	-2,158	0,031*
IPSS 15 meses	7,91	6,13	7,52	311,000	-1,377	0,169
IPSS 21 meses	7,62	5,92	7,27	200,500	-1,548	0,122
IPSS 27 meses	6,41	5,18	6,14	182,500	-0,754	0,451
IPSS 33 meses	6,79	6,00	6,59	147,000	-0,940	0,347
IPSS 39 meses	6,48	6,33	6,43	88,500	-0,273	0,785

Tabla 19. Relación del IPSS y DM en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

4.6.2.5 Enfermedad neurológica

El análisis indica que no existe relación entre la presencia de enfermedades neurológicas y el IPSS durante el seguimiento en ninguno de los momentos considerados, como se muestra en la tabla 20, fig 26:

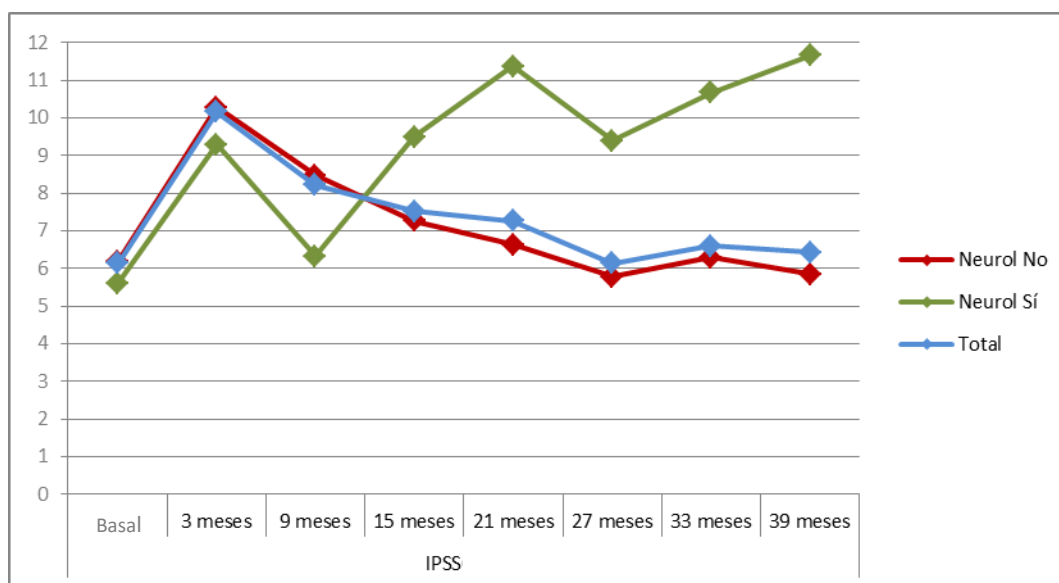


Fig 26. Evolución del IPSS en función de la presencia de enfermedad neurológica en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

	Enfermedad Neurológica			U de Mann-Whitney	Z	Sig, asintótica (bilateral)
	No	Sí	Total			
IPSS basal	Media 6,19	Media 5,60	Media 6,13	736,500	-0,210	0,834
IPSS 3 meses	10,28	9,30	10,16	316,500	-0,281	0,779
IPSS 9 meses	8,48	6,33	8,21	207,500	-1,241	0,215
IPSS 15 meses	7,26	9,50	7,52	208,000	-0,679	0,497
IPSS 21 meses	6,63	11,38	7,27	152,000	-1,161	0,246
IPSS 27 meses	5,78	9,40	6,14	61,500	-1,659	0,097
IPSS 33 meses	6,29	10,67	6,59	37,500	-1,123	0,261
IPSS 39 meses	5,85	11,67	6,43	14,500	-1,807	0,071

Tabla 20. Relación del IPSS y enfermedad neurológica en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

4.6.2.6 IU

El análisis muestra diferencias estadísticas entre la presencia de IU antes del tratamiento con LDR-BT y el IPSS durante el seguimiento a los 3 y 15 meses durante el seguimiento como se muestra en la tabla 21, fig 27:



Fig 27. Evolución del IPSS en función de la presencia de incontinencia urinaria pre-tratamiento en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

	Pre-IU			U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica (bilateral)
	No	Sí	Total			
IPSS basal	Media 5,60	Media 10,36	Media 6,13	208,000	-3,089	0,002*
IPSS 3 meses	9,57	14,56	10,16	153,500	-2,424	0,015*
IPSS 9 meses	7,90	10,10	8,21	213,000	-1,527	0,127
IPSS 15 meses	7,20	10,00	7,52	101,500	-2,689	0,007*
IPSS 21 meses	7,04	9,00	7,27	107,000	-1,773	0,076
IPSS 27 meses	6,02	7,00	6,14	99,500	-0,976	0,329
IPSS 33 meses	6,36	8,40	6,59	75,500	-0,818	0,413
IPSS 39 meses	6,44	6,33	6,43	30,000	-0,730	0,465

Tabla 21. Relación del IPSS e IU pre-tratamiento en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

4.6.2.7 LDR-BT de rescate

El análisis indica que no existe relación estadísticamente significativa en el IPSS durante el seguimiento en aquellos casos en los que la LDR-BT se administró como tratamiento de rescate en CaP radiorecurrente, como se muestra en la tabla 22, fig 28:

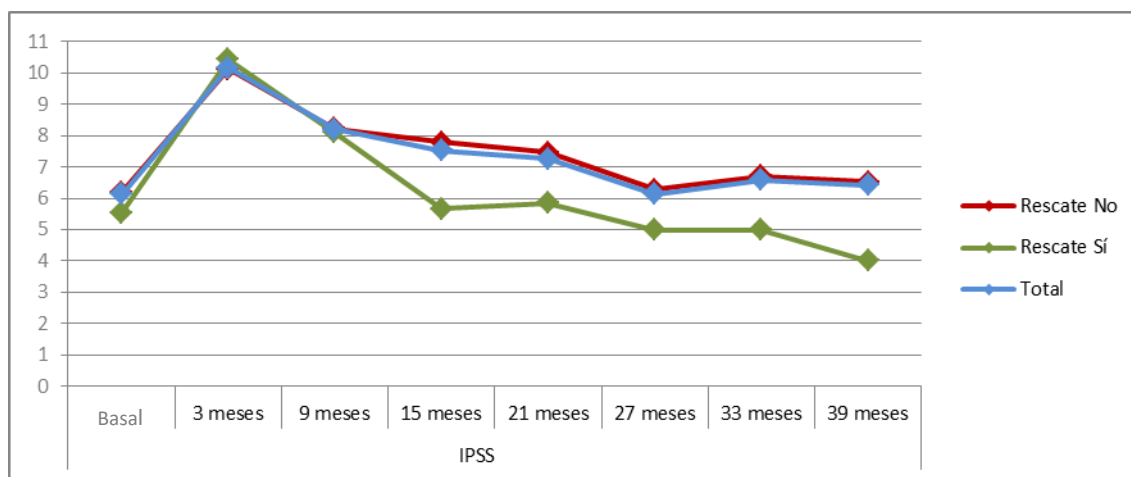


Fig 28. Evolución del IPSS según el tipo de LDR-BT

	LDR-BT de Rescate			U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica (bilateral)
	No	Sí	Total			
IPSS basal	Media 6,20	Media 5,55	Media 6,13	478,000	-0,067	0,946
IPSS 3 meses	10,12	10,44	10,16	280,000	-0,413	0,679
IPSS 9 meses	8,23	8,10	8,21	290,000	-0,249	0,803
IPSS 15 meses	7,80	5,67	7,52	189,500	-1,444	0,149
IPSS 21 meses	7,46	5,86	7,27	168,000	-0,331	0,741
IPSS 27 meses	6,27	5,00	6,14	95,000	-0,569	0,569
IPSS 33 meses	6,71	5,00	6,59	53,000	-0,398	0,691
IPSS 39 meses	6,52	4,00	6,43	10,000	-0,523	0,601

Tabla 22. Relación del IPSS y LDR-BT de rescate en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

4.6.2.8 Volumen de próstata

Al estratificar los pacientes en dos grupos de volumen de próstata (<40 y ≥ 40 cc), el análisis muestra diferencias estadísticamente significativas entre aquellos con volumen de próstata >40 cc y el IPSS durante el seguimiento a los 3 meses, como se muestra en la tabla 23, fig 29:

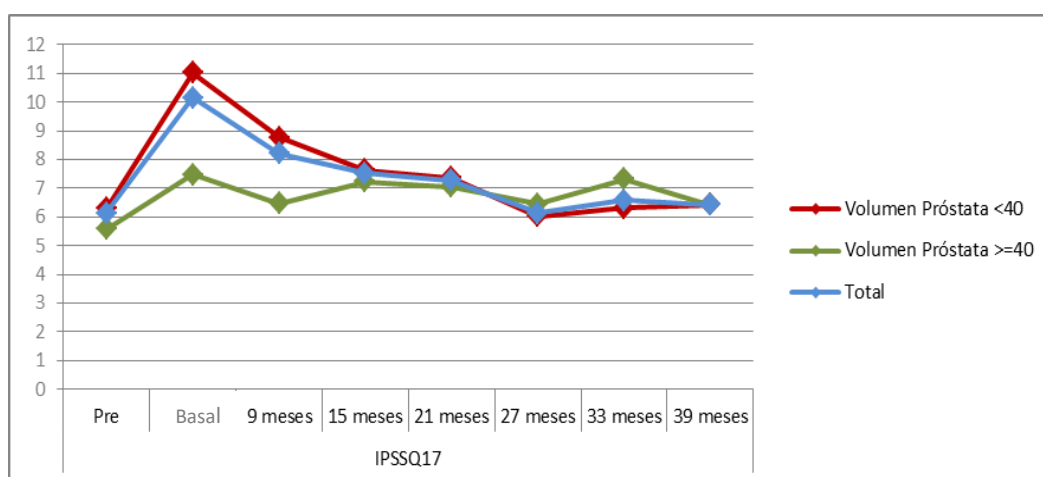


Fig 29. Evolución del IPSS estratificado por volumen de próstata en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

	Volumen Próstata			U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica (bilateral)
	<40	≥ 40	Total			
IPSS basal	Media 6,30	Media 5,57	Media 6,13	838,000	-0,300	0,764
IPSS 3 meses	11,03	7,47	10,16	377,000	-2,061	0,039*
IPSS 9 meses	8,76	6,47	8,21	382,000	-1,042	0,297
IPSS 15 meses	7,63	7,22	7,52	451,500	-0,103	0,918
IPSS 21 meses	7,36	7,06	7,27	281,000	-1,283	0,200
IPSS 27 meses	6,03	6,46	6,14	213,000	-0,612	0,541
IPSS 33 meses	6,31	7,33	6,59	165,000	-0,715	0,474
IPSS 39 meses	6,43	6,43	6,43	69,500	-0,542	0,588

Tabla 23. Relación entre el IPSS y el volumen de próstata en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

4.6.2.9 Número de agujas

Al estratificar los pacientes en dos grupos según el número de agujas utilizado en el procedimiento (≤ 15 y >15), el análisis no muestra diferencias estadísticamente significativas entre el número de agujas utilizado en la LDR-BT y los valores de IPSS durante el seguimiento en ninguno de los momentos como se muestra en la tabla 24, fig 30:

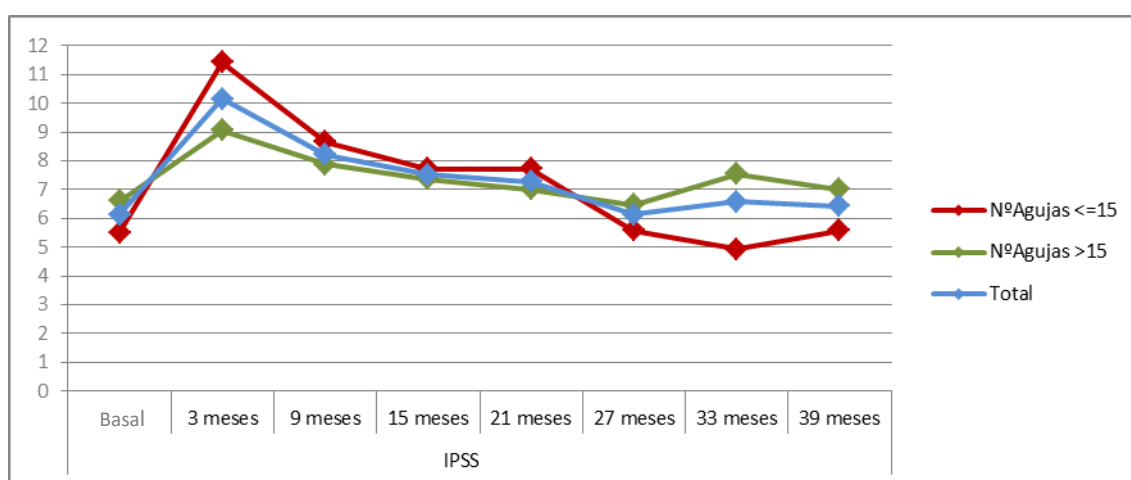


Fig 30. Evolución del IPSS según número de agujas utilizado en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

	N°Agujas		Total	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica (bilateral)
	≤ 15	> 15				
IPSS basal	Media 5,51	Media 6,61	Media 6,13	1037,000	-1,185	0,236
IPSS 3 meses	11,42	9,05	10,16	594,500	-1,469	0,142
IPSS 9 meses	8,65	7,87	8,21	615,500	-0,052	0,958
IPSS 15 meses	7,72	7,37	7,52	531,000	-0,600	0,549
IPSS 21 meses	7,73	7,00	7,27	365,500	-0,656	0,512
IPSS 27 meses	5,58	6,48	6,14	275,500	-0,382	0,702
IPSS 33 meses	4,94	7,54	6,59	167,500	-1,386	0,166
IPSS 39 meses	5,58	7,00	6,43	95,000	-0,553	0,580

Tabla 24. Relación entre el número de agujas e IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

4.6.2.10 Número de semillas

Al estratificar los pacientes en dos grupos según el número de semillas utilizado en el procedimiento (≤ 55 y > 55), el análisis no muestra diferencias estadísticamente significativas entre el número de semillas utilizado en la LDR-BT y los valores de IPSS durante el seguimiento en ninguno de los momentos, como se muestra en la tabla 25, fig 31:

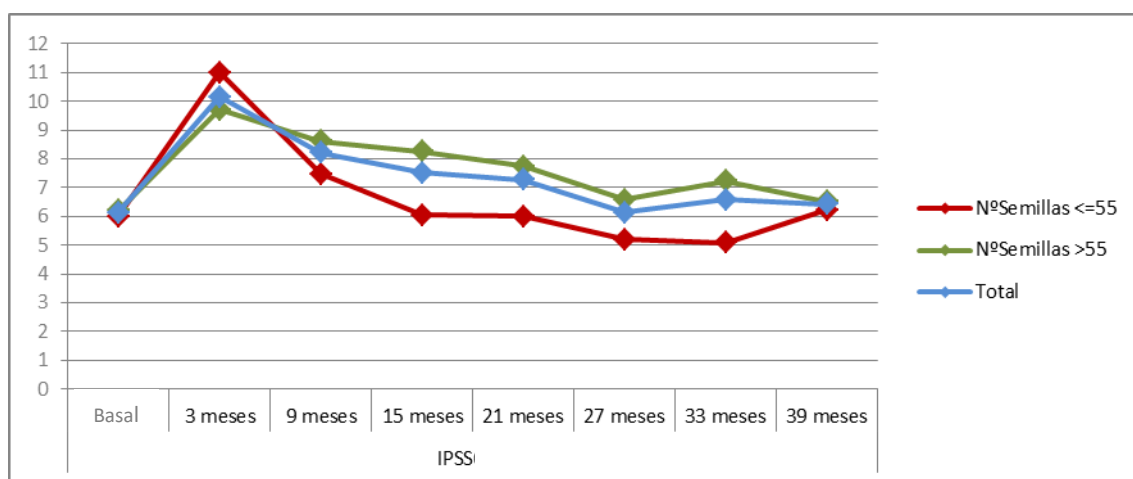


Fig 31. Evolución del IPSS según número de semillas utilizado en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

	N°Semillas			U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica (bilateral)
	≤ 55	> 55	Total			
IPSS	Media 6,00	Media 6,20	Media 6,13	1075,500	-0,101	0,920
IPSS 3 meses	11,00	9,70	10,16	578,500	-1,033	0,302
IPSS 9 meses	7,48	8,61	8,21	536,000	-0,472	0,637
IPSS 15 meses	6,04	8,26	7,52	378,000	-1,935	0,053
IPSS 21 meses	6,00	7,74	7,27	288,000	-0,963	0,336
IPSS 27 meses	5,19	6,59	6,14	231,500	-0,847	0,397
IPSS 33 meses	5,08	7,23	6,59	164,500	-0,957	0,339
IPSS 39 meses	6,22	6,52	6,43	93,000	-0,068	0,946

Tabla 25. Relación entre el número de semillas e IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

4.6.2.11 D90

Al estratificar los pacientes en dos grupos según el D90 (<150 Gy, 150-180 Gy y ≥ 180 Gy), el análisis no muestra diferencias estadísticamente significativas entre el D90 de la LDR-BT y los valores de IPSS durante el seguimiento en ninguno de los momentos, como se muestra en la tabla 26, fig 32:

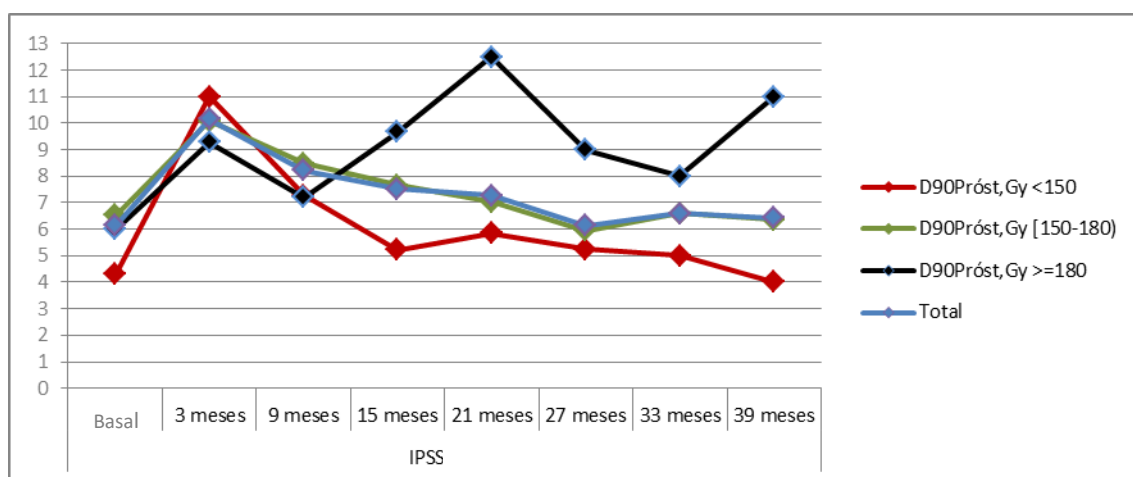


Fig 32. Evolución del IPSS según D90 administrado en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

	D90				U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica (bilateral)
	<150	[150-180)	≥ 180	Total			
IPSS basal	Media 4,31	Media 6,53	Media 6,00	Media 6,13	422,500	-1,921	0,055
IPSS 3 meses	11,00	10,09	9,29	10,16	322,500	-0,398	0,690
IPSS 9 meses	7,27	8,49	7,20	8,21	285,000	-0,302	0,762
IPSS 15 meses	5,22	7,67	9,67	7,52	151,000	-1,822	0,068
IPSS 21 meses	5,86	7,04	12,50	7,27	162,000	-0,153	0,879
IPSS 27 meses	5,25	5,95	9,00	6,14	82,500	-0,059	0,953
IPSS 33 meses	5,00	6,61	8,00	6,59	52,500	-0,226	0,821
IPSS 39 meses	4,00	6,36	11,00	6,43	10,000	-0,481	0,631

Tabla 26. Relación entre el D90 e IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

4.6.2.12 DU1

Al estratificar los pacientes en dos grupos según el DU1 (<150 Gy y ≥ 150 Gy), el análisis muestra diferencias estadísticamente significativas entre los valores de IPSS y el DU1 <150 Gy durante el seguimiento a los 3 meses, como se muestra en la tabla 27, fig 33:

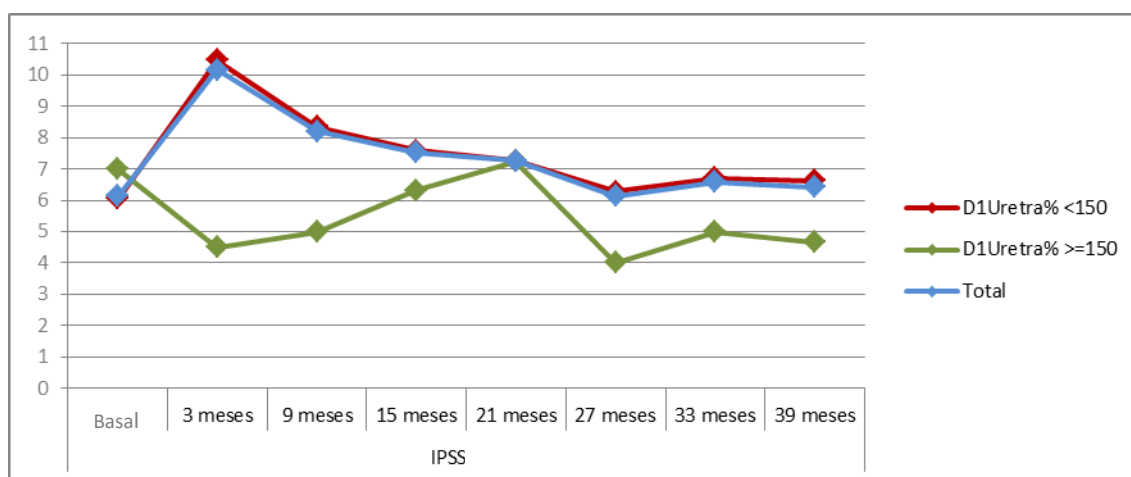


Fig 33. Evolución del IPSS según DU1 administrado en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

	DU1			U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica (bilateral)
	<150	≥ 150	Total			
IPSS basal	Media 6,05	Media 7,00	Media 6,13	345,500	-0,239	0,811
IPSS 3 meses	10,47	4,50	10,16	55,000	-2,094	0,036*
IPSS 9 meses	8,35	5,00	8,21	73,500	-0,818	0,413
IPSS 15 meses	7,58	6,33	7,52	86,500	-0,370	0,711
IPSS 21 meses	7,27	7,25	7,27	82,500	-0,836	0,403
IPSS 27 meses	6,28	4,00	6,14	39,500	-1,274	0,203
IPSS 33 meses	6,71	5,00	6,59	53,000	-0,398	0,691
IPSS 39 meses	6,63	4,67	6,43	35,000	-0,382	0,702

Tabla 27. Relación entre el DU1 e IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

4.6.3 Análisis multivariante de las variables clínicas y patológicas en relación con la sintomatología miccional

Analizando el total de las variables numéricas de manera conjunta, sólo el valor de p es significativo para la variable IPSS basal en todos los momentos de seguimiento analizados.

La edad muestra significación estadística en el seguimiento a 39 meses.

La aplicación de regresión múltiple a los valores de IPSS en los distintos momentos se muestra en la siguiente tabla 28:

p-valores de la regresión lineal múltiple con IPSS como variable dependiente en cada momento								
	N	Edad	IPSS basal	Volumen Próstata	D90	DU1	Nº Agujas	Nº Semillas
3 meses	75	0,674	0,000*	0,589	0,721	0,204	0,778	0,254
9 meses	69	0,144	0,027*	0,802	0,825	0,396	0,672	0,915
15 meses	68	0,110	0,000*	0,892	0,651	0,534	0,170	0,387
21 meses	57	0,548	0,010*	0,940	0,887	0,916	0,666	0,655
27 meses	49	0,891	0,001*	0,206	0,833	0,243	0,499	0,882
33 meses	43	0,428	0,001*	0,199	0,490	0,557	0,159	0,681
39 meses	28	0,008*	0,007*	0,314	0,793	0,090	0,125	0,870

Tabla 28. p-valores de la regresión lineal múltiple con IPSS

4.6.4 Toxicidad urinaria tardía

La proporción de toxicidad GU aguda de grado 0 es del 31,5%, de grado 1 del 42,8%, grado 2 del 19,8% y de grado 3 del 1,43%.

Del total de pacientes que presentaron toxicidad aguda grado 1, el 39,5% tuvieron urgencia miccional de los cuales un 6,1% tuvieron IU asociada. El 2,3% presentaron hematuria macroscópica.

Entre los que tuvieron toxicidad aguda grado 2, el 33,3% presentaron urgencia miccional con IU en el 23,8%.

Cinco pacientes (4,7%) presentaron una RAO. Uno de los casos se resolvió con medidas conservadoras, necesitando una RTUP en los 4 casos restantes (80%) entre el 4° y el 20° mes de seguimiento.

La proporción de toxicidad GU tardía de grado 0 es del 39,1%, grado 1 del 34%, grado 2 del 18,8% y grado 3 del 2,7%.

Entre los pacientes que presentaron toxicidad tardía grado 1, el 15,3% presentó urgencia miccional de los cuales el 6,1% tuvieron IU. Un 3,1% presentó hematuria macroscópica.

Del total de pacientes que tuvieron toxicidad tardía grado 2, un 18,3% tuvieron urgencia miccional con IU y el 1% hematuria macroscópica

La representación en cada momento del seguimiento se muestra en la siguiente tabla 29 y fig 34:

	0		1		2		3		No consta		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
GU 3 meses	36	33,6	43	40,2	21	19,6	1	0,9	6	5,6	107	100,0
GU 9 meses	32	29,9	44	41,1	19	17,8	0	0,0	12	11,2	107	100,0
GU 15 meses	27	31,0	41	47,1	16	18,4	3	3,4	0	0,0	87	100,0
GU 21 meses	27	35,1	31	40,3	18	23,4	1	1,3	0	0,0	77	100,0
GU 27 meses	25	39,1	17	26,6	19	29,7	3	4,7	0	0,0	64	100,0
GU 33 meses	23	43,4	16	30,2	13	24,5	1	1,9	0	0,0	53	100,0
GU 39 meses	14	38,9	14	38,9	7	19,4	1	2,8	0	0,0	36	100,0

Tabla 29. Toxicidad GU

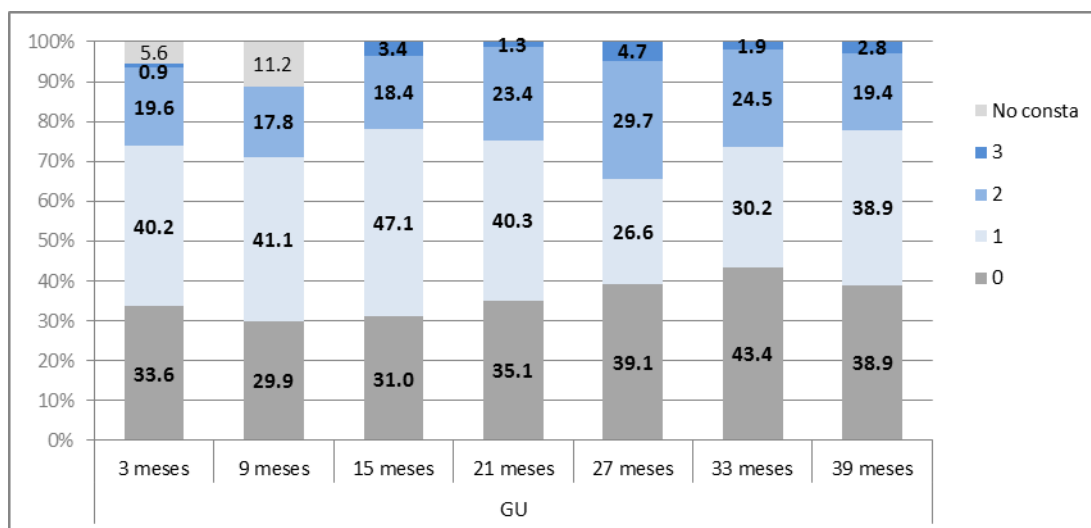


Fig 34. Toxicidad GU

4.7 Función eréctil a largo plazo

De los 107 pacientes tratados con LDR-BT, únicamente disponemos de datos referentes a la función eréctil basal en 98 casos. Cerca del 33,6% de esos pacientes tuvieron una función eréctil normal, el 29% DE parcial y el 29% DE total. El descenso más significativo de la función eréctil se aprecia en el tercer mes de seguimiento. La tendencia de la muestra es que el número de pacientes sin disfunción eréctil descienda durante el seguimiento.

Un 17,8% y un 22,4% de los varones que tenían una función eréctil normal en el momento del tratamiento con LDR-BT padecen algún tipo de DE durante el seguimiento a los 15 y 33 meses respectivamente.

La siguiente tabla 30 y fig 35 muestran el grado de función eréctil en cada momento del seguimiento:

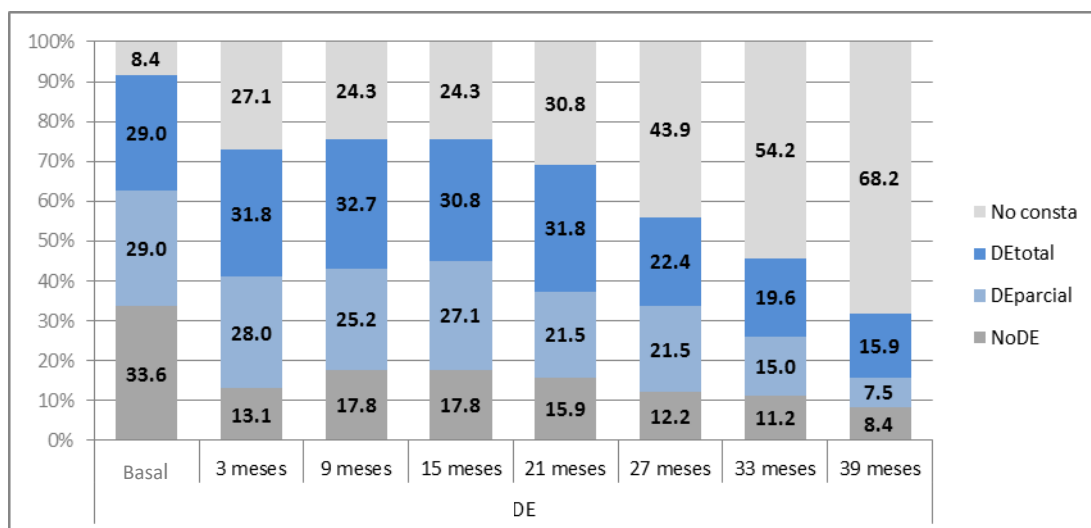


Fig 35. Evolución de la función eréctil

	NoDE		DEparcial		DEtotal		No consta		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
DE basal	36	33,6	31	29,0	31	29,0	9	8,4	107	100,0
DE 3 meses	14	13,1	30	28,0	34	31,8	29	27,1	107	100,0
DE 9 meses	19	17,8	27	25,2	35	32,7	26	24,3	107	100,0
DE 15 meses	19	17,8	29	27,1	33	30,8	26	24,3	107	100,0
DE 21 meses	17	15,9	23	21,5	34	31,8	33	30,8	107	100,0
DE 27 meses	13	12,2	23	21,5	24	22,4	47	43,9	107	100,0
DE 33 meses	12	11,2	16	15,0	21	19,6	58	54,2	107	100,0
DE 39 meses	9	8,4	8	7,5	17	15,9	73	68,2	107	100,0

Tabla 30. Evolución de función eréctil en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

4.7.1 Análisis de las variables clínicas y patológicas en relación con la DE

El análisis muestra diferencias estadísticas en la media de edad de los pacientes según el grado de función eréctil a los 9,15 y 21 meses, como se muestra en la tabla 31:

	DE basal								Chi-cuadrado	gl	Sig. asintótica
	No DE		DE Parcial		DE Total		Total				
	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media			
Edad	36	68,08	31	69,74	31	71,55	98	69,70	4,830	2	0,089
IMC	28	30,91	24	33,71	18	34,09	70	32,69	4,335	2	0,114
PSA basal	36	6,46	31	5,57	31	6,12	98	6,07	4,319	2	0,115
Volumen Próstata	36	34,33	31	32,29	31	33,79	98	33,52	0,767	2	0,682
IPSS basal	34	5,44	31	6,26	29	7,28	94	6,28	4,748	2	0,093
Nº Agujas	36	15,72	31	15,58	31	15,94	98	15,74	0,410	2	0,815

N° Semillas	36	59,19	31	57,23	31	60,03	98	58,84	1,140	2	0,565
V100	36	97,29	31	97,39	31	97,14	98	97,27	0,401	2	0,819
V150	36	61,18	31	60,53	31	59,74	98	60,52	1,063	2	0,588
D90	36	160,12	31	164,13	31	163,61	98	162,49	0,577	2	0,749
V100Recto%	36	2,17	31	2,53	31	2,70	98	2,45	1,003	2	0,606
DU1	36	142,87	31	549,08	31	137,99	98	269,82	1,127	2	0,569

DE a 3 meses

	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig, asintótica
	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media			
Edad	14	68,14	30	68,63	34	71,47	78	69,78	5,435	2	0,066
IMC	8	30,10	25	32,37	21	31,73	54	31,79	1,112	2	0,573
PSA basal	14	5,81	30	5,85	34	6,13	78	5,96	0,608	2	0,738
Volumen Próstata	14	31,25	30	32,51	34	34,55	78	33,17	0,806	2	0,668
IPSS basal	13	6,00	29	6,17	32	6,87	74	6,45	1,498	2	0,473
N° Agujas	14	15,79	30	15,63	34	15,71	78	15,69	0,003	2	0,999
N° Semillas	14	59,14	30	57,20	34	59,50	78	58,55	0,402	2	0,818
V100	14	97,91	30	97,51	34	97,00	78	97,36	3,480	2	0,176
V150	14	62,42	30	60,69	34	59,62	78	60,53	2,426	2	0,297
D90	14	165,45	30	164,55	34	163,72	78	164,35	1,226	2	0,542
V100Recto%	14	2,07	30	2,50	34	2,47	78	2,41	0,291	2	0,865
DU1	14	142,03	30	564,93	34	138,78	78	303,27	1,403	2	0,496

DE a 9 meses

	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig, asintótica
	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media			
Edad	19	66,00	27	69,04	35	71,49	81	69,38	9,980	2	0,007*
IMC	12	29,95	22	32,31	21	31,95	55	31,66	2,357	2	0,308
PSA basal	19	6,27	27	5,87	35	6,04	81	6,04	0,696	2	0,706
Volumen Próstata	19	33,45	27	32,85	35	34,15	81	33,55	0,044	2	0,978
IPSS basal	18	6,67	26	6,23	32	7,19	76	6,74	1,379	2	0,502
N° Agujas	19	16,26	27	15,52	35	15,77	81	15,80	1,089	2	0,580
N° Semillas	19	60,95	27	56,78	35	58,31	81	58,42	0,820	2	0,664
V100	19	97,45	27	97,53	35	97,07	81	97,31	1,130	2	0,568
V150	19	61,26	27	61,59	35	59,24	81	60,50	1,899	2	0,387
D90	19	170,17	27	164,33	35	160,85	81	164,20	2,400	2	0,301
V100Recto%	19	2,49	27	2,34	35	2,37	81	2,39	0,512	2	0,774
DU1	19	141,70	27	608,77	35	138,02	81	295,80	1,530	2	0,465

DE a 15 meses

	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig, asintótica
	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media			
Edad	19	66,84	29	68,55	33	71,82	81	69,48	10,447	2	0,005*
IMC	12	30,87	22	33,34	20	33,45	54	32,83	2,191	2	0,334
PSA basal	19	5,81	29	5,92	33	6,45	81	6,11	2,169	2	0,338
Volumen Próstata	19	33,01	29	31,78	33	34,66	81	33,24	0,884	2	0,643
IPSS basal	17	6,12	29	5,97	32	7,38	78	6,58	2,377	2	0,305
N° Agujas	19	16,26	29	15,34	33	15,97	81	15,81	2,310	2	0,315
N° Semillas	19	60,37	29	54,76	33	60,33	81	58,35	3,009	2	0,222
V100	19	97,42	29	97,48	33	97,03	81	97,28	0,986	2	0,611
V150	19	60,54	29	60,60	33	61,03	81	60,76	0,357	2	0,837
D90	19	167,82	29	161,24	33	164,06	81	163,93	0,930	2	0,628
V100Recto%	19	2,51	29	2,14	33	2,72	81	2,46	2,627	2	0,269
DU1	19	142,29	29	575,64	33	137,52	81	295,50	2,958	2	0,228

DE a 21 meses

	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-		
	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	cuadrado	gl	Sig. asintótica
Edad	17	67,53	23	69,91	34	72,06	74	70,35	6,656	2	0,036*
IMC	9	30,02	17	32,73	22	32,15	48	31,96	2,301	2	0,316
PSA basal	17	6,91	23	6,09	34	6,38	74	6,41	0,381	2	0,827
Volumen Próstata	17	34,92	23	30,94	34	35,09	74	33,76	1,687	2	0,430
IPSS basal	15	5,73	21	5,81	32	7,31	68	6,50	3,876	2	0,144
Nº Agujas	17	16,71	23	15,35	34	15,94	74	15,93	4,141	2	0,126
Nº Semillas	17	63,06	23	56,35	34	59,85	74	59,50	2,490	2	0,288
V100	17	97,61	23	97,60	34	97,15	74	97,40	0,970	2	0,616
V150	17	61,48	23	60,85	34	61,22	74	61,17	0,714	2	0,700
D90	17	168,21	23	163,95	34	163,45	74	164,70	1,850	2	0,397
V100Recto%	17	2,61	23	2,13	34	2,47	74	2,40	1,109	2	0,574
DU1	17	142,14	23	135,69	34	512,80	74	310,44	3,819	2	0,148

DE a 27 meses

	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-		
	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	cuadrado	gl	Sig. asintótica
Edad	13	66,85	23	69,48	24	71,29	60	69,63	3,800	2	0,150
IMC	8	30,85	17	31,97	13	33,74	38	32,34	2,888	2	0,236
PSA basal	13	6,12	23	5,79	24	6,56	60	6,17	1,557	2	0,459
Volumen Próstata	13	36,77	23	30,57	24	33,21	60	32,97	3,291	2	0,193
IPSS basal	12	6,08	21	5,76	23	8,35	56	6,89	5,631	2	0,060
Nº Agujas	13	17,08	23	15,43	24	16,17	60	16,08	5,028	2	0,081
Nº Semillas	13	65,46	23	56,09	24	60,29	60	59,80	5,027	2	0,081
V100	13	97,70	23	97,51	24	97,52	60	97,55	0,039	2	0,981
V150	13	61,48	23	60,76	24	62,45	60	61,59	1,302	2	0,521
D90	13	171,74	23	162,86	24	166,74	60	166,34	2,354	2	0,308
V100Recto%	13	2,72	23	2,31	24	2,80	60	2,60	0,835	2	0,659
DU1	13	143,90	23	136,02	24	137,92	60	138,49	2,823	2	0,244

DE a 33 meses

	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-		
	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	cuadrado	gl	Sig. asintótica
Edad	12	67,67	16	68,31	21	70,90	49	69,27	2,795	2	0,247
IMC	8	30,36	10	30,98	11	33,11	29	31,62	2,108	2	0,349
PSA basal	12	6,23	16	5,77	21	6,62	49	6,25	1,614	2	0,446
Volumen Próstata	12	35,89	16	31,43	21	33,05	49	33,21	1,879	2	0,391
IPSS basal	11	6,18	14	5,07	20	8,20	45	6,73	5,318	2	0,070
Nº Agujas	12	17,17	16	15,25	21	15,90	49	16,00	6,129	2	0,047
Nº Semillas	12	65,25	16	56,88	21	58,71	49	59,71	3,465	2	0,177
V100	12	97,44	16	97,20	21	97,52	49	97,40	0,429	2	0,807
V150	12	61,98	16	61,36	21	62,56	49	62,02	0,509	2	0,775
D90	12	170,62	16	161,60	21	166,43	49	165,88	1,168	2	0,558
V100Recto%	12	2,83	16	2,61	21	2,70	49	2,70	0,578	2	0,749
DU1	12	144,69	16	136,03	21	137,69	49	138,86	2,501	2	0,286

DE a 39 meses

	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-		
	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	cuadrado	gl	Sig. asintótica
Edad	9	66,56	8	65,75	17	68,94	34	67,56	2,137	2	0,343
IMC	6	30,78	6	32,38	11	32,95	23	32,23	1,270	2	0,530
PSA basal	9	6,56	8	6,39	17	6,36	34	6,42	0,171	2	0,918
Volumen Próstata	9	34,88	8	30,78	17	32,76	34	32,85	0,635	2	0,728

IPSS basal	9	7,00	7	6,14	15	8,53	31	7,55	1,942	2	0,379
Nº Agujas	9	17,22	8	15,00	17	16,00	34	16,09	4,647	2	0,098
Nº Semillas	9	67,56	8	58,00	17	58,06	34	60,56	4,639	2	0,098
V100	9	97,21	8	96,94	17	97,18	34	97,13	0,081	2	0,960
V150	9	63,79	8	61,07	17	61,59	34	62,05	2,952	2	0,229
D90	9	170,24	8	168,92	17	161,94	34	165,78	1,115	2	0,573
V100Recto%	9	2,80	8	2,44	17	3,05	34	2,84	0,196	2	0,907
DUI	9	140,45	8	136,46	17	137,36	34	137,97	1,106	2	0,575

Tabla 31. Relación entre variables clínicas y dosimetría con DE durante el seguimiento (I)

La función eréctil basal y la DM son los dos factores que muestran mayor relación la función eréctil después de la LDR-BT como se muestra en la tabla 32 y 33.

El análisis muestra correlación estadísticamente significativa entre la función eréctil antes del tratamiento LDR-BT y el grado de DE durante el seguimiento en todos los momentos considerados.

La presencia de DM muestra correlación estadísticamente significativa con el grado de DE en el 9, 27, 33 y 39 mes de seguimiento.

		DE a 3 meses										
		No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig.
		N	%	N	%	N	%	N	%			
DE basal	No DE	14	63,6	6	27,3	2	9,1	22	100,0	86,884	4	0,000*
	DE Parcial	0	0,0	23	79,3	6	20,7	29	100,0			
	DE Total	0	0,0	0	0,0	26	100,0	26	100,0			
	Total	14	18,2	29	37,7	34	44,2	77	100,0			
DM	No	12	20,3	23	39,0	24	40,7	59	100,0	1,259	2	0,533
	Sí	2	10,5	7	36,8	10	52,6	19	100,0			
	Total	14	17,9	30	38,5	34	43,6	78	100,0			
HTA	No	7	19,4	16	44,4	13	36,1	36	100,0	1,563	2	0,458
	Sí	7	16,7	14	33,3	21	50,0	42	100,0			
	Total	14	17,9	30	38,5	34	43,6	78	100,0			
DL	No	7	15,2	15	32,6	24	52,2	46	100,0	3,360	2	0,186
	Sí	7	21,9	15	46,9	10	31,3	32	100,0			
	Total	14	17,9	30	38,5	34	43,6	78	100,0			
Enf Neurológica	No	13	19,1	28	41,2	27	39,7	68	100,0	3,256	2	0,196
	Sí	1	10,0	2	20,0	7	70,0	10	100,0			
	Total	14	17,9	30	38,5	34	43,6	78	100,0			
Riesgo D'Amico	Bajo	11	19,3	22	38,6	24	42,1	57	100,0	1,073	4	0,899
	Medio	3	17,6	6	35,3	8	47,1	17	100,0			
	Alto	0	0,0	2	50,0	2	50,0	4	100,0			
	Total	14	17,9	30	38,5	34	43,6	78	100,0			
Nº Agujas	≤15	8	23,5	12	35,3	14	41,2	34	100,0	1,284	2	0,526
	>15	6	13,6	18	40,9	20	45,5	44	100,0			
	Total	14	17,9	30	38,5	34	43,6	78	100,0			
	≤55	5	19,2	11	42,3	10	38,5	26	100,0	0,421	2	0,810

Nº Semillas		>55	9	17,3	19	36,5	24	46,2	52	100,0			
		Total	14	17,9	30	38,5	34	43,6	78	100,0			
V100	<97	2	6,3	12	37,5	18	56,3	32	100,0		6,146	2	0,046*
	≥97	12	26,1	18	39,1	16	34,8	46	100,0				
	Total	14	17,9	30	38,5	34	43,6	78	100,0				
V150	<50	1	25,0	1	25,0	2	50,0	4	100,0		0,355	2	0,837
	≥50	13	17,6	29	39,2	32	43,2	74	100,0				
	Total	14	17,9	30	38,5	34	43,6	78	100,0				
D90	<160	2	14,3	5	35,7	7	50,0	14	100,0		0,322	2	0,851
	≥160	12	18,8	25	39,1	27	42,2	64	100,0				
	Total	14	17,9	30	38,5	34	43,6	78	100,0				
DU1	<150	11	15,5	28	39,4	32	45,1	71	100,0		3,252	2	0,197
	≥150	3	42,9	2	28,6	2	28,6	7	100,0				
	Total	14	17,9	30	38,5	34	43,6	78	100,0				

DE a 9 meses													
		No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig.	
		N	%	N	%	N	%	N	%				
DE basal	No DE	17	63,0	7	25,9	3	11,1	27	100,0	78,758	4	0,000*	
	DE Parcial	1	3,7	20	74,1	6	22,2	27	100,0				
	DE Total	0	0,0	0	0,0	25	100,0	25	100,0				
	Total	18	22,8	27	34,2	34	43,0	79	100,0				
DM	No	18	29,0	17	27,4	27	43,5	62	100,0	6,283	2	0,043*	
	Sí	1	5,3	10	52,6	8	42,1	19	100,0				
	Total	19	23,5	27	33,3	35	43,2	81	100,0				
HTA	No	12	31,6	10	26,3	16	42,1	38	100,0	3,091	2	0,213	
	Sí	7	16,3	17	39,5	19	44,2	43	100,0				
	Total	19	23,5	27	33,3	35	43,2	81	100,0				
DL	No	12	25,0	13	27,1	23	47,9	48	100,0	2,104	2	0,349	
	Sí	7	21,2	14	42,4	12	36,4	33	100,0				
	Total	19	23,5	27	33,3	35	43,2	81	100,0				
Enf Neurológica	No	18	25,7	24	34,3	28	40,0	70	100,0	2,489	2	0,288	
	Sí	1	9,1	3	27,3	7	63,6	11	100,0				
	Total	19	23,5	27	33,3	35	43,2	81	100,0				
Riesgo D'Amico	Bajo	16	27,1	18	30,5	25	42,4	59	100,0	2,661	4	0,616	
	Medio	2	11,1	7	38,9	9	50,0	18	100,0				
	Alto	1	25,0	2	50,0	1	25,0	4	100,0				
	Total	19	23,5	27	33,3	35	43,2	81	100,0				
Nº Agujas	≤15	7	21,2	12	36,4	14	42,4	33	100,0	0,281	2	0,869	
	>15	12	25,0	15	31,3	21	43,8	48	100,0				
	Total	19	23,5	27	33,3	35	43,2	81	100,0				
Nº Semillas	≤55	6	21,4	10	35,7	12	42,9	28	100,0	0,149	2	0,928	
	>55	13	24,5	17	32,1	23	43,4	53	100,0				
	Total	19	23,5	27	33,3	35	43,2	81	100,0				
V100	<97	7	19,4	10	27,8	19	52,8	36	100,0	2,418	2	0,299	
	≥97	12	26,7	17	37,8	16	35,6	45	100,0				
	Total	19	23,5	27	33,3	35	43,2	81	100,0				
V150	<50	1	25,0	0	0,0	3	75,0	4	100,0	2,391	2	0,303	
	≥50	18	23,4	27	35,1	32	41,6	77	100,0				
	Total	19	23,5	27	33,3	35	43,2	81	100,0				
D90	<160	0	0,0	5	35,7	9	64,3	14	100,0	5,739	2	0,057	
	≥160	19	28,4	22	32,8	26	38,8	67	100,0				

	Total	19	23,5	27	33,3	35	43,2	81	100,0			
DUI	<150	16	21,3	26	34,7	33	44,0	75	100,0	2,633	2	0,268
	≥150	3	50,0	1	16,7	2	33,3	6	100,0			
	Total	19	23,5	27	33,3	35	43,2	81	100,0			

DE a 15 meses

		No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig.
		N	%	N	%	N	%	N	%			
DE basal	No DE	17	63,0	7	25,9	3	11,1	27	100,0	78,503	4	0,000*
	DE Parcial	0	0,0	21	77,8	6	22,2	27	100,0			
	DE Total	1	4,0	0	0,0	24	96,0	25	100,0			
	Total	18	22,8	28	35,4	33	41,8	79	100,0			
DM	No	17	26,6	21	32,8	26	40,6	64	100,0	2,016	2	0,365
	Sí	2	11,8	8	47,1	7	41,2	17	100,0			
	Total	19	23,5	29	35,8	33	40,7	81	100,0			
HTA	No	11	29,7	10	27,0	16	43,2	37	100,0	2,712	2	0,258
	Sí	8	18,2	19	43,2	17	38,6	44	100,0			
	Total	19	23,5	29	35,8	33	40,7	81	100,0			
DL	No	11	23,9	14	30,4	21	45,7	46	100,0	1,496	2	0,473
	Sí	8	22,9	15	42,9	12	34,3	35	100,0			
	Total	19	23,5	29	35,8	33	40,7	81	100,0			
Enf Neurológica	No	18	25,0	26	36,1	28	38,9	72	100,0	1,221	2	0,543
	Sí	1	11,1	3	33,3	5	55,6	9	100,0			
	Total	19	23,5	29	35,8	33	40,7	81	100,0			
Riesgo D'Amico	Bajo	16	27,6	19	32,8	23	39,7	58	100,0	2,245	4	0,691
	Medio	2	11,1	8	44,4	8	44,4	18	100,0			
	Alto	1	20,0	2	40,0	2	40,0	5	100,0			
	Total	19	23,5	29	35,8	33	40,7	81	100,0			
Nº Agujas	≤15	8	23,5	16	47,1	10	29,4	34	100,0	3,920	2	0,141
	>15	11	23,4	13	27,7	23	48,9	47	100,0			
	Total	19	23,5	29	35,8	33	40,7	81	100,0			
Nº Semillas	≤55	6	20,7	13	44,8	10	34,5	29	100,0	1,609	2	0,447
	>55	13	25,0	16	30,8	23	44,2	52	100,0			
	Total	19	23,5	29	35,8	33	40,7	81	100,0			
V100	<97	7	19,4	12	33,3	17	47,2	36	100,0	1,223	2	0,542
	≥97	12	26,7	17	37,8	16	35,6	45	100,0			
	Total	19	23,5	29	35,8	33	40,7	81	100,0			
V150	<50	2	50,0	1	25,0	1	25,0	4	100,0	1,657	2	0,437
	≥50	17	22,1	28	36,4	32	41,6	77	100,0			
	Total	19	23,5	29	35,8	33	40,7	81	100,0			
D90	<160	1	6,7	7	46,7	7	46,7	15	100,0	2,978	2	0,226
	≥160	18	27,3	22	33,3	26	39,4	66	100,0			
	Total	19	23,5	29	35,8	33	40,7	81	100,0			
DUI	<150	16	21,3	28	37,3	31	41,3	75	100,0	2,696	2	0,260
	≥150	3	50,0	1	16,7	2	33,3	6	100,0			
	Total	19	23,5	29	35,8	33	40,7	81	100,0			

DE a 21 meses

		No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig.
		N	%	N	%	N	%	N	%			
DE basal	No DE	15	62,5	5	20,8	4	16,7	24	100,0	63,116	4	0,000*
	DE Parcial	0	0,0	15	65,2	8	34,8	23	100,0			
	DE Total	0	0,0	0	0,0	22	100,0	22	100,0			
	Total	15	21,7	20	29,0	34	49,3	69	100,0			
DM	No	16	27,6	15	25,9	27	46,6	58	100,0	4,857	2	0,088

	Sí	1	6,3	8	50,0	7	43,8	16	100,0			
	Total	17	23,0	23	31,1	34	45,9	74	100,0			
HTA	No	11	29,7	10	27,0	16	43,2	37	100,0	1,980	2	0,372
	Sí	6	16,2	13	35,1	18	48,6	37	100,0			
	Total	17	23,0	23	31,1	34	45,9	74	100,0			
DL	No	10	23,8	9	21,4	23	54,8	42	100,0	4,584	2	0,101
	Sí	7	21,9	14	43,8	11	34,4	32	100,0			
	Total	17	23,0	23	31,1	34	45,9	74	100,0			
Enf Neurológica	No	16	25,0	20	31,3	28	43,8	64	100,0	1,348	2	0,510
	Sí	1	10,0	3	30,0	6	60,0	10	100,0			
	Total	17	23,0	23	31,1	34	45,9	74	100,0			
Riesgo D'Amico	Bajo	13	25,0	18	34,6	21	40,4	52	100,0	3,161	4	0,531
	Medio	3	15,8	5	26,3	11	57,9	19	100,0			
	Alto	1	33,3	0	0,0	2	66,7	3	100,0			
	Total	17	23,0	23	31,1	34	45,9	74	100,0			
Nº Aguja	≤15	5	17,9	13	46,4	10	35,7	28	100,0	4,953	2	0,084
	>15	12	26,1	10	21,7	24	52,2	46	100,0			
	Total	17	23,0	23	31,1	34	45,9	74	100,0			
Nº Semillas	≤55	3	13,6	9	40,9	10	45,5	22	100,0	2,163	2	0,339
	>55	14	26,9	14	26,9	24	46,2	52	100,0			
	Total	17	23,0	23	31,1	34	45,9	74	100,0			
V100	<97	4	13,3	8	26,7	18	60,0	30	100,0	4,526	2	0,104
	≥97	13	29,5	15	34,1	16	36,4	44	100,0			
	Total	17	23,0	23	31,1	34	45,9	74	100,0			
V150	<50	1	50,0	0	0,0	1	50,0	2	100,0	1,300	2	0,522
	≥50	16	22,2	23	31,9	33	45,8	72	100,0			
	Total	17	23,0	23	31,1	34	45,9	74	100,0			
D90	<160	1	7,7	4	30,8	8	61,5	13	100,0	2,438	2	0,296
	≥160	16	26,2	19	31,1	26	42,6	61	100,0			
	Total	17	23,0	23	31,1	34	45,9	74	100,0			
DU1	<150	14	20,6	23	33,8	31	45,6	68	100,0	4,129	2	0,127
	≥150	3	50,0	0	0,0	3	50,0	6	100,0			
	Total	17	23,0	23	31,1	34	45,9	74	100,0			

DE a 27 meses												
		No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig.
		N	%	N	%	N	%	N	%			
DE basal	No DE	12	57,1	6	28,6	3	14,3	21	100,0	46,632	4	0,000*
	DE Parcial	0	0,0	13	72,2	5	27,8	18	100,0			
	DE Total	0	0,0	1	5,9	16	94,1	17	100,0			
	Total	12	21,4	20	35,7	24	42,9	56	100,0			
DM	No	13	27,1	15	31,3	20	41,7	48	100,0	6,558	2	0,038*
	Sí	0	0,0	8	66,7	4	33,3	12	100,0			
	Total	13	21,7	23	38,3	24	40,0	60	100,0			
HTA	No	8	26,7	9	30,0	13	43,3	30	100,0	1,946	2	0,378
	Sí	5	16,7	14	46,7	11	36,7	30	100,0			
	Total	13	21,7	23	38,3	24	40,0	60	100,0			
DL	No	8	24,2	9	27,3	16	48,5	33	100,0	3,885	2	0,143
	Sí	5	18,5	14	51,9	8	29,6	27	100,0			
	Total	13	21,7	23	38,3	24	40,0	60	100,0			
Enf Neurológica	No	12	22,6	21	39,6	20	37,7	53	100,0	0,978	2	0,613
	Sí	1	14,3	2	28,6	4	57,1	7	100,0			
	Total	13	21,7	23	38,3	24	40,0	60	100,0			

Riesgo D'Amico	Bajo	11	24,4	16	35,6	18	40,0	45	100,0	3,804	4	0,433
	Medio	1	7,7	7	53,8	5	38,5	13	100,0			
	Alto	1	50,0	0	0,0	1	50,0	2	100,0			
	Total	13	21,7	23	38,3	24	40,0	60	100,0			
Nº Agujas	≤15	2	9,5	12	57,1	7	33,3	21	100,0	5,539	2	0,063
	>15	11	28,2	11	28,2	17	43,6	39	100,0			
	Total	13	21,7	23	38,3	24	40,0	60	100,0			
Nº Semillas	≤55	2	10,5	10	52,6	7	36,8	19	100,0	3,145	2	0,208
	>55	11	26,8	13	31,7	17	41,5	41	100,0			
	Total	13	21,7	23	38,3	24	40,0	60	100,0			
V100	<97	3	13,0	9	39,1	11	47,8	23	100,0	1,857	2	0,395
	≥97	10	27,0	14	37,8	13	35,1	37	100,0			
	Total	13	21,7	23	38,3	24	40,0	60	100,0			
V150	<50	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	3,677	2	0,159
	≥50	12	20,3	23	39,0	24	40,7	59	100,0			
	Total	13	21,7	23	38,3	24	40,0	60	100,0			
D90	<160	0	0,0	4	50,0	4	50,0	8	100,0	2,559	2	0,278
	≥160	13	25,0	19	36,5	20	38,5	52	100,0			
	Total	13	21,7	23	38,3	24	40,0	60	100,0			
DU1	<150	10	18,2	23	41,8	22	40,0	55	100,0	5,790	2	0,055
	≥150	3	60,0	0	0,0	2	40,0	5	100,0			
	Total	13	21,7	23	38,3	24	40,0	60	100,0			

DE a 33 meses												
		No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig,
		N	%	N	%	N	%	N	%			
DE basal	No DE	12	66,7	4	22,2	2	11,1	18	100,0	38,789	4	0,000*
	DE Parcial	0	0,0	8	61,5	5	38,5	13	100,0			
	DE Total	0	0,0	1	6,7	14	93,3	15	100,0			
	Total	12	26,1	13	28,3	21	45,7	46	100,0			
DM	No	11	28,9	9	23,7	18	47,4	38	100,0	6,347	2	0,042*
	Sí	1	9,1	7	63,6	3	27,3	11	100,0			
	Total	12	24,5	16	32,7	21	42,9	49	100,0			
HTA	No	7	30,4	6	26,1	10	43,5	23	100,0	1,202	2	0,548
	Sí	5	19,2	10	38,5	11	42,3	26	100,0			
	Total	12	24,5	16	32,7	21	42,9	49	100,0			
DL	No	7	26,9	7	26,9	12	46,2	26	100,0	0,831	2	0,660
	Sí	5	21,7	9	39,1	9	39,1	23	100,0			
	Total	12	24,5	16	32,7	21	42,9	49	100,0			
Enf Neurológica	No	11	25,0	15	34,1	18	40,9	44	100,0	0,701	2	0,704
	Sí	1	20,0	1	20,0	3	60,0	5	100,0			
	Total	12	24,5	16	32,7	21	42,9	49	100,0			
Riesgo D'Amico	Bajo	9	24,3	12	32,4	16	43,2	37	100,0	4,271	4	0,371
	Medio	1	11,1	4	44,4	4	44,4	9	100,0			
	Alto	2	66,7	0	0,0	1	33,3	3	100,0			
	Total	12	24,5	16	32,7	21	42,9	49	100,0			
Nº Agujas	≤15	2	11,1	10	55,6	6	33,3	18	100,0	7,252	2	0,027*
	>15	10	32,3	6	19,4	15	48,4	31	100,0			
	Total	12	24,5	16	32,7	21	42,9	49	100,0			
Nº Semillas	≤55	2	12,5	7	43,8	7	43,8	16	100,0	2,295	2	0,317
	>55	10	30,3	9	27,3	14	42,4	33	100,0			
	Total	12	24,5	16	32,7	21	42,9	49	100,0			
	<97	4	18,2	7	31,8	11	50,0	22	100,0			

V100	≥97	8	29,6	9	33,3	10	37,0	27	100,0			
	Total	12	24,5	16	32,7	21	42,9	49	100,0			
V150	<50	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	3,148	2	0,207
	≥50	11	22,9	16	33,3	21	43,8	48	100,0			
	Total	12	24,5	16	32,7	21	42,9	49	100,0			
D90	<160	0	0,0	3	42,9	4	57,1	7	100,0	2,649	2	0,266
	≥160	12	28,6	13	31,0	17	40,5	42	100,0			
	Total	12	24,5	16	32,7	21	42,9	49	100,0			
DU1	<150	9	20,5	16	36,4	19	43,2	44	100,0	4,696	2	0,096
	≥150	3	60,0	0	0,0	2	40,0	5	100,0			
	Total	12	24,5	16	32,7	21	42,9	49	100,0			

		DE a 39 meses										
		No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig.
		N	%	N	%	N	%	N	%			
DE basal	No DE	9	69,2	2	15,4	2	15,4	13	100,0	28,261	4	0,000*
	DE Parcial	0	0,0	4	57,1	3	42,9	7	100,0			
	DE Total	0	0,0	0	0,0	11	100,0	11	100,0			
	Total	9	29,0	6	19,4	16	51,6	31	100,0			
DM	No	8	30,8	3	11,5	15	57,7	26	100,0	8,831	2	0,012*
	Sí	1	12,5	5	62,5	2	25,0	8	100,0			
	Total	9	26,5	8	23,5	17	50,0	34	100,0			
HTA	No	4	25,0	4	25,0	8	50,0	16	100,0	0,052	2	0,974
	Sí	5	27,8	4	22,2	9	50,0	18	100,0			
	Total	9	26,5	8	23,5	17	50,0	34	100,0			
DL	No	4	23,5	4	23,5	9	52,9	17	100,0	0,170	2	0,919
	Sí	5	29,4	4	23,5	8	47,1	17	100,0			
	Total	9	26,5	8	23,5	17	50,0	34	100,0			
Enf Neurológica	No	8	26,7	7	23,3	15	50,0	30	100,0	0,008	2	0,996
	Sí	1	25,0	1	25,0	2	50,0	4	100,0			
	Total	9	26,5	8	23,5	17	50,0	34	100,0			
Riesgo D'Amico	Bajo	8	30,8	7	26,9	11	42,3	26	100,0	4,547	4	0,337
	Medio	0	0,0	1	16,7	5	83,3	6	100,0			
	Alto	1	50,0	0	0,0	1	50,0	2	100,0			
	Total	9	26,5	8	23,5	17	50,0	34	100,0			
Nº Agujas	≤15	1	9,1	5	45,5	5	45,5	11	100,0	5,245	2	0,073
	>15	8	34,8	3	13,0	12	52,2	23	100,0			
	Total	9	26,5	8	23,5	17	50,0	34	100,0			
Nº Semillas	≤55	1	9,1	3	27,3	7	63,6	11	100,0	2,557	2	0,278
	>55	8	34,8	5	21,7	10	43,5	23	100,0			
	Total	9	26,5	8	23,5	17	50,0	34	100,0			
V100	<97	4	21,1	4	21,1	11	57,9	19	100,0	1,127	2	0,569
	≥97	5	33,3	4	26,7	6	40,0	15	100,0			
	Total	9	26,5	8	23,5	17	50,0	34	100,0			
V150	<50	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0			
	≥50	9	26,5	8	23,5	17	50,0	34	100,0			
	Total	9	26,5	8	23,5	17	50,0	34	100,0			
D90	<160	0	0,0	1	20,0	4	80,0	5	100,0	2,638	2	0,267
	≥160	9	31,0	7	24,1	13	44,8	29	100,0			
	Total	9	26,5	8	23,5	17	50,0	34	100,0			
DU1	<150	7	23,3	8	26,7	15	50,0	30	100,0	2,015	2	0,365
	≥150	2	50,0	0	0,0	2	50,0	4	100,0			
	Total	9	26,5	8	23,5	17	50,0	34	100,0			

Tabla 32. Relación entre variables clínicas y dosimetría con DE durante el seguimiento (II)

Hormonoterapia	Pre-QDE								Chi-cuadrado	gl	Sig.
	No DE		DE Parcial		DE Total		Total				
	N	%	N	%	N	%	N	%			
No	31	37,8%	26	31,7%	25	30,5%	82	100,0%	0,366	2	0,833
Sí	5	31,3%	5	31,3%	6	37,5%	16	100,0%			
Total	36	36,7%	31	31,6%	31	31,6%	98	100,0%			
Q-DE 3 meses											
	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig.
	N	%	N	%	N	%	N	%			
	No	13	20,0%	25	38,5%	27	41,5%	65			
Sí	1	7,7%	5	38,5%	7	53,8%	13	100,0%	1,291	2	0,524
Total	14	17,9%	30	38,5%	34	43,6%	78	100,0%			
Q-DE 9 meses											
	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig.
	N	%	N	%	N	%	N	%			
	No	17	25,8%	23	34,8%	26	39,4%	66			
Sí	2	13,3%	4	26,7%	9	60,0%	15	100,0%	2,251	2	0,325
Total	19	23,5%	27	33,3%	35	43,2%	81	100,0%			
Q-DE 15 meses											
	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig.
	N	%	N	%	N	%	N	%			
	No	16	23,9%	24	35,8%	27	40,3%	67			
Sí	3	21,4%	5	35,7%	6	42,9%	14	100,0%	0,048	2	0,976
Total	19	23,5%	29	35,8%	33	40,7%	81	100,0%			
Q-DE 21 meses											
	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig.
	N	%	N	%	N	%	N	%			
	No	15	25,0%	18	30,0%	27	45,0%	60			
Sí	2	14,3%	5	35,7%	7	50,0%	14	100,0%	0,748	2	0,688
Total	17	23,0%	23	31,1%	34	45,9%	74	100,0%			
Q-DE 27 meses											
	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig.
	N	%	N	%	N	%	N	%			
	No	11	22,4%	19	38,8%	19	38,8%	49			
Sí	2	18,2%	4	36,4%	5	45,5%	11	100,0%	0,189	2	0,910
Total	13	21,7%	23	38,3%	24	40,0%	60	100,0%			
Q-DE 33 meses											
	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig.
	N	%	N	%	N	%	N	%			
	No	11	28,2%	13	33,3%	15	38,5%	39			
Sí	1	10,0%	3	30,0%	6	60,0%	10	100,0%	1,966	2	0,374
Total	12	24,5%	16	32,7%	21	42,9%	49	100,0%			
Q-DE 39 meses											
	No DE		DE Parcial		DE Total		Total		Chi-cuadrado	gl	Sig.
	N	%	N	%	N	%	N	%			
	No	8	29,6%	7	25,9%	12	44,4%	27			
Sí	1	14,3%	1	14,3%	5	71,4%	7	100,0%	1,624	2	0,444
Total	9	26,5%	8	23,5%	17	50,0%	34	100,0%			

Tabla 33. Relación entre hormonoterapia y DE durante el seguimiento

4.8 Toxicidad rectal tardía

La proporción de toxicidad GI aguda de grado 0 es del 89,7%, de grado 1 del 2,8%, grado 2 del 0,9% y de grado 3 del 0,9%.

Del total de pacientes que tuvieron toxicidad aguda grado 2, esta se debió a la presencia de un absceso perineal.

La proporción de toxicidad GI tardía de grado 0 es del 96%, grado 1 del 2,1% y grado 2 del 0,6%.

La representación en cada momento del seguimiento se muestra en la siguiente tabla 34, fig 36:

	0		1		2		3		No consta		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
GI 3 meses	96	89,7	3	2,8	1	0,9	1	0,9	6	5,6	107	100,0
GI 9 meses	93	86,9	2	1,9	0	0,0	0	0,0	12	11,2	107	100,0
GI 15 meses	86	97,7	2	2,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	88	100,0
GI 21 meses	75	97,4	1	1,3	1	1,3	0	0,0	0	0,0	77	100,0
GI 27 meses	64	98,5	0	0,0	1	1,5	0	0,0	0	0,0	65	100,0
GI 33 meses	52	98,1	1	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	53	100,0
GI 39 meses	34	97,1	1	2,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	35	100,0

Tabla 34. Toxicidad GI

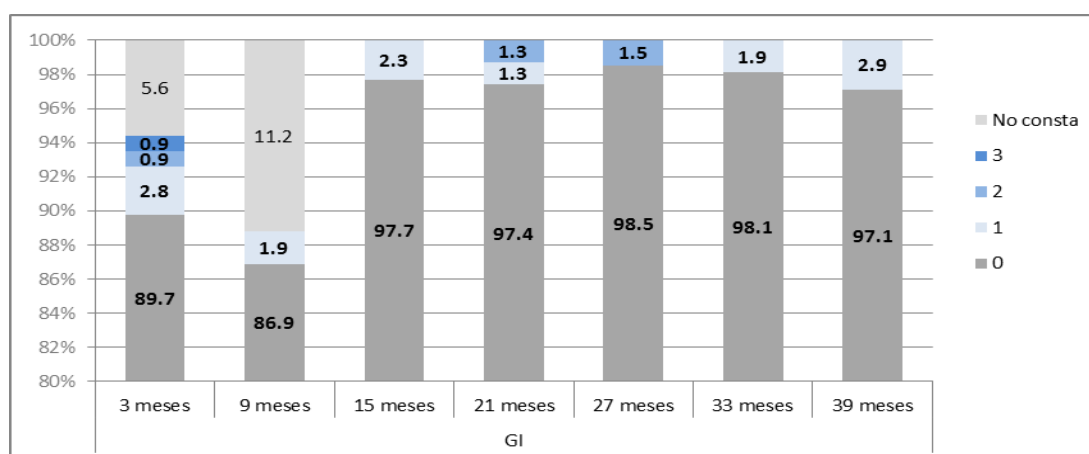


Fig 36. Toxicidad GI

5-DISCUSIÓN

El CaP es una entidad con una alta incidencia y prevalencia en la población. Desde la introducción del PSA, la mayor parte de los tumores prostáticos están confinados a la glándula. Los pacientes disponen de diversas modalidades de tratamiento que les hace enfrentarse a un proceso confuso de toma de decisiones.

Los avances, tanto en el campo de la cirugía como en el de la radioterapia externa, se han desarrollado para reducir la morbilidad asociada a cada uno de las modalidades terapéuticas. Una forma de administrar la radioterapia es la LDR-BT. En la actualidad, sólo un pequeño porcentaje de pacientes recibe LDR-BT en monoterapia (15,20%) o combinado con radioterapia externa (4,08%)⁽³⁾.

Cada una de las tres modalidades terapéuticas del CaP está asociada con un perfil distinto de cambio en los aspectos de calidad de vida relacionados con la micción, la vida sexual y la función intestinal⁽¹³⁶⁾. La elección de cada uno ellos depende de múltiples circunstancias, incluyendo la edad, las características de la enfermedad, los datos de curación según la evidencia clínica y grupos de riesgo, comorbilidades asociadas de cada paciente, la percepción de éxito que se tenga del tratamiento y el pronóstico de toxicidad a largo plazo.

La LDR-BT es una opción terapéutica aceptada en el tratamiento de los pacientes con CaP clínicamente localizado⁽¹⁾. Consigue control bioquímico a los 5 años hasta en el 98,9%^(126,137-140) y en el 96,4% a los 7 años^(138,140). La supervivencia libre de recidiva bioquímica en los CaP de bajo riesgo alcanza el 98,2%^(138,140) y el 94,3% en los de riesgo intermedio^(138,140).

En nuestra serie de pacientes con CaP tratados con LDR-BT con semillas de I¹²⁵, en el momento del análisis a 39 meses, un 75% tuvieron un PSA \leq 0,03ng/ml. La mediana de PSA a los 15, 27 y 39 meses fue de 0,42, 0,26 y 0,17ng/ml, respectivamente, mostrando una tendencia a la disminución progresiva de las cifras de PSA tras el tratamiento. La supervivencia libre de recidiva bioquímica es del 99,08%. Dos pacientes (1,9%) presentaron elevaciones del PSA con criterio de recidiva bioquímica, empleando la definición de Astro-Phoenix, a los 21 y 39 meses respectivamente. La mortalidad global en esta serie es del 2,8%; tres de los 107

pacientes incluidos en este análisis fallecieron por causas no relacionadas con el CaP. Nuestro estudio confirma los mismos resultados obtenidos en muchos otros centros sobre los excelentes resultados conseguidos por la LDR-BT en cuanto a control oncológico de la enfermedad.

Otro dato estudiado en nuestra serie de pacientes fueron las elevaciones transitorias del PSA. Las distintas definiciones de recidiva bioquímica pueden dar lugar a falsos positivos mientras duran estos ascensos transitorios. En nuestra serie se observó un verdadero PSA *bounce* entre los 19 y los 36 meses en un caso de buen pronóstico. Llama la atención que, al contrario de lo publicado en la literatura⁽¹⁴¹⁾, este ascenso transitorio del PSA se produjo en un paciente de edad avanzada.

Desde un punto de vista puramente descriptivo, hemos querido comparar las características clínicas y patológicas de nuestra serie con las de otras series publicadas en la literatura. En la tabla 35 exponemos dicha comparación:

Variable	Keyes y cols	Stone y cols	Rasmusson y cols	Nuestra serie
N	2011	1932	195	107
Edad (años)	66 (45-84)	66 (39-85)	64 (50-77)	70(66-74)
ADT (%)	47	56,1	0	16(14,95%)
IPSS basal	6,9 (0-35)	7,4 (0-35)	4,5	5 (3-8)
Estadio clínico (%)				
T1	45,97	49,3	69,2	71,96
T2	53,97	48,1	25,6	28,04
T3a	0,05	2,4		0
Gleason (%)				
≤6	61	67,1	99,5	80,37
>7	39	22,2	0,5	19,63
PSA (ng/ml) (%)				
<10	86	7 (0,32-300)		96,3
10-15	14		5,6	3,7
>15	1			0
Parámetros tratamiento				
Nº agujas	27,4 (17-56)		25,6	16 (14,50-17,00)
Nº semillas			64 (39-82)	59 (51,50-67,00)
Vol próstata	37,8 (13-72)		31,1	33 (26,79-39,35)
D90 (Gy)	151,5 (86,5-209,3)		173,9	167,32 (162,34-172,37)
V100(%)	91,6 (55,3-100)		97,8	97,18 (96,27-98,46)
V150(%)			61,2	61,29 (58,03-64,12)

Tabla 35. Comparación de las características de nuestra serie

Los efectos secundarios de la LDR-BT en relación con la sintomatología miccional son similares a los producidos por la HBP e incluyen urgencia miccional, frecuencia miccional, IU por urgencia, disuria, flujo de la orina débil e intermitente^(142,143). El perfil de toxicidad parece similar en los implantes realizados con semillas de I¹²⁵, Pd¹⁰³ y Cs¹³¹; sin embargo, la vida media del Cs¹³¹ es más corta (9,7 días) comparada con la del Pd¹⁰³ (17 días) o la del I¹²⁵ (59 días) por lo que, presumiblemente, la toxicidad mejorará más rápidamente en aquellos tratamientos realizados con Cs¹³¹⁽¹²³⁾.

En los últimos años se han publicados trabajos de diversos grupos que cuentan con mayor número de pacientes y que se mencionarán a lo largo de esta discusión.

5.1 Factores relacionados con la sintomatología miccional

Una forma de cuantificar los STUI es mediante el uso de cuestionarios validados como el IPSS, pese a que tiene sus limitaciones como herramienta diagnóstica. El cuestionario ofrece una puntuación global que permite conocer la mayor afectación de la fase de vaciado o de llenado. Sin embargo, su valoración de la IU es insuficiente.

Los diversos factores predictivos de toxicidad urinaria pueden dividirse entre aquellas circunstancias propias del paciente como pueden ser la edad, la dinámica miccional basal antes de cualquier acción terapéutica, el volumen de la próstata o la necesidad de empleo de homonoterapia citorreductora y aquellos otros aspectos relacionados propiamente con la técnica del implante, entre los que se incluyen el número de agujas y semillas, que se insertan en la próstata a través del periné, pudiendo producir alteraciones funcionales GUs, y los parámetros dosimétricos.

La herramienta validada más adecuada para medir los cambios miccionales es el cuestionario IPSS, en el que la elevación de su puntuación indicará empeoramiento de la sintomatología miccional⁽¹²⁸⁾. La intensidad de los STUI después de la LDR-BT suele ser de carácter leve. Alcanzan su pico de expresión entre el tercer y sexto mes, recuperando su situación basal entre el primer y el tercer año^(118,123,129,137,144). El efecto adverso más angustioso es la aparición de RAO. A menudo supone solo un breve contratiempo ya que el vaciado vesical se reestablece rápidamente. La tasa de RAO tras un tratamiento con LDR-BT oscila entre el 2% y el 33%. La mayoría de estos episodios se resuelven con tratamiento médico, necesitando de manera eventual (1-6%) realizar una RTUP. La RAO es la situación que puede tener un mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes. En relación a la presencia de retención de orina, Crook y cols⁽¹⁴⁵⁾ publicaron los resultados sobre una cohorte de 150 pacientes tratados con implante permanente de semillas de I¹²⁵ en el Hospital Universitario Princess Margaret de Toronto. En ella describieron que el 13% de los varones necesitaron un sondaje en algún momento de las 24 horas tras el implante. Ni la edad de los pacientes ni el valor

del IPSS basal fue un factor predictivo de RAO después del implante. Encontraron que la calidad del implante (determinada mediante V100, V150 y D90) no se comportaba como un factor de riesgo de retención. El volumen de la próstata y el uso de homonoterapia con intención citorreductora actuaban como factor predictor independiente de RAO con valores de p del 0,0033 y 0,0073, respectivamente. El número de semillas es proporcional al volumen de la próstata en el momento del implante y también fue un factor predictivo de retención: se utilizaron 103 en aquellos pacientes que no presentaron retención de orina y 112 en los tuvieron una retención ($p < 0,006$). Resultados similares publican Terk y cols⁽¹⁴⁶⁾ observaron que los pacientes con un IPSS basal ≥ 20 tenían un 29% de riesgo de RAO. Con un IPSS basal entre 10 y 19, el riesgo de retención era de 11% y en aquellos con IPSS basal < 10 , el riesgo era sólo del 2%.

La mayoría de los estudios publicados en la literatura sobre toxicidad urinaria se centran en la dosis total o en la dosis recibida por la uretra. En el trabajo publicado por Rasmusson y cols⁽¹³⁷⁾, sobre una muestra de 195 pacientes, describió un empeoramiento de la puntuación del IPSS y del flujo máximo de orina en los primeros 3 meses del implante con una mejoría posterior aunque sin llegar a recuperar los valores basales en el primer año. Encontraron que existía correlación significativa entre el deterioro de la sintomatología miccional medido mediante IPSS y flujo máximo y la dosis total administrada y el volumen de la próstata, aunque no encontraron asociación entre la toxicidad urinaria y el D90 en próstata o el D30 en uretra. En otra serie publicada por Ohga y cols⁽¹⁴⁷⁾ sobre 62 pacientes tratados con semillas de I¹²⁵, la uretra se dividió en dos segmentos, uno proximal y otro distal, y se analizó la relación existente entre la dosis recibida por cada uno de los segmentos uretrales y la toxicidad urinaria aguda. El análisis uni y multivariante demostró que los factores de riesgo de toxicidad urinaria aguda más importantes eran la dosis mínima recibida por el 90% de la uretra y la dosis mínima recibida por el 90% de la uretra proximal. Thomas y cols⁽¹³²⁾ publican resultados similares sobre su serie de 1107 pacientes tratados con implantes permanentes de I¹²⁵. En este trabajo, la administración de una dosis de radiación alta en la uretra proximal fue un factor de riesgo para tener puntuaciones altas de IPSS durante el 1er año post-implante y para que el tiempo necesario hasta alcanzar la resolución del IPSS post-braquiterapia y conseguir una toxicidad de grado 0 fuera mayor. En contra de

estos resultados, Desai y cols⁽¹⁴⁴⁾ publicaron sus conclusiones, en las que la dosis parece que era el factor que más influencia tenía sobre la morbilidad urinaria aguda. Mientras que no se encontró una asociación entre la puntuación total del IPSS y las dosis en uretra, la frecuencia urinaria sí mostró una correlación significativa con la administración de dosis altas de radiación a la glándula.

No obstante, la dosis en vejiga se ha ignorado en la mayoría de los trabajos, probablemente porque no se considere un órgano en riesgo al no estar dentro del área implantada como lo hacen la próstata y la uretra. Sin embargo, la pared vesical entorno al trigono y el cuello de la vejiga podrían desempeñar un papel importante en la sensibilización de receptores para estímulos aferentes y en la regulación del flujo urinario. Aunque la dosis media para la vejiga en su conjunto es siempre muy baja, cabría la posibilidad de que hubiera puntos calientes en la proximidad de las semillas colocadas en la zona prostática más proximal.

El volumen de la próstata antes del implante⁽¹⁴⁸⁾ es otro factor frecuentemente asociado a la aparición de sintomatología miccional en diversas publicaciones. A este respecto, Salem y cols⁽¹⁴⁹⁾ analizaron cuáles fueron los factores predictivos de morbilidad urinaria aguda en 60 pacientes tratados con LDR-BT en un estadio prospectivo fase II. Demostraron que los pacientes con un volumen prostático pre-implante superior a 31cc y aquellos cuya uretra al menos había recibido el 40% de 216Gy tuvieron mayor riesgo de padecer una RAO. Steggerda y cols⁽¹⁴⁸⁾ también analizaron los STUI en una cohorte de 75 pacientes a los 3 y 6 meses después del implante de semillas de I¹²⁵. Demostraron que de los 43 pacientes con volumen de próstata <44cc, sólo 11 padecieron síntomas severos, aunque de los 31 pacientes con volúmenes de próstata >44cc, 23 pacientes padecieron sintomatología miccional severa, concluyendo que el volumen de la próstata guardaba una fuerte correlación con el número de semillas utilizado durante el procedimiento ($R=0,90$). Sin embargo, Merrick y cols⁽¹⁵⁰⁾ divulgaron los resultados de su serie con un volumen medio de próstata pre-tratamiento de 34,4cc. En este artículo, el volumen de la próstata no predice la toxicidad urinaria a corto plazo.

Por el contrario, algunos otros autores concluyen en sus diferentes trabajos que el IPSS basal es un factor de riesgo de toxicidad urinaria aguda. Keyes y cols⁽¹²⁹⁾ en su análisis sobre 2011 pacientes observaron que el tiempo de resolución del IPSS aumentaba con valores altos de D90 y volúmenes de próstata grandes. En el análisis

multivariante, el empleo de hormonoterapia y una puntuación elevada en el IPSS se asociaban con una resolución más rápida de la sintomatología, mientras que un volumen de próstata grande y dosis D90 elevadas enlentecían la recuperación del IPSS. Estos resultados son similares a los publicados por Stone y cols⁽¹⁵¹⁾ en el Mount Sinai School of Medicine de Nueva York. Describieron los cambios en la puntuación del IPSS en 1932 varones tratados con LDR-BT en monoterapia (64%) o mediante la combinación de radioterapia externa y LDR-BT (36%), demostrando que los pacientes que tienen unos STUI de intensidad moderada o severa recuperan con mayor celeridad su estado basal comparado con los que tienen sintomatología de intensidad leve. En el análisis univariante, una puntuación inicial de los síntomas altos, una dosis baja, la edad avanzada (50 años o más), la combinación con radioterapia externa y hormonoterapia citorreductora y el uso de semillas de Pd¹⁰³ favorecían una rápida recuperación de la situación basal durante el primer año. En consonancia con estos artículos, Gutman y cols⁽¹⁵²⁾ también encontraron en su análisis que la resolución de los síntomas miccionales se correlacionaba de manera inversa con la severidad en la puntuación del IPSS.

Respecto al valor del flujo máximo de orina y del residuo postmiccional existen pocas referencias en los trabajos analizados en la literatura a pesar de ser conocido que la correlación entre el valor de IPSS y el Qmax es baja y clínicamente no fiable como predictor de obstrucción en la salida de la orina. William y cols⁽¹³¹⁾ mostraron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes que presentaron RAO y los que no en su serie de 173 pacientes tratados con LDR-BT. Pusieron de manifiesto además que el único factor de riesgo independiente para presentar un episodio de RAO, a pesar de su estricta política de selección de pacientes, fue el flujo máximo de orina. La media de Qmax entre el grupo de pacientes que tuvo una retención de orina fue de $17,1 \pm 4,4$ ml/sg, mientras que en el grupo que no tuvo retención fue de $21,5 \pm 8,0$ ml/sg. Categorizando el flujo en base al valor medio del Qmax entre aquellos que presentaron RAO, un $Q_{max} \leq 16$ ml/sg se asociaba con un odds ratio de retención de 3,45, obteniendo una tasa de RAO del 31,5% en el grupo con bajo caudal frente al 11,8% en el de mejor flujo urinario. En relación con la severidad de los síntomas miccionales, el empeoramiento del IPSS mostró correlación únicamente con el valor del IPSS basal y el número de semillas implantadas indicando, por tanto, que los pacientes

que tuvieron un leve empeoramiento son aquellos que tuvieron valor pretratamiento alto de IPSS más elevado.

Algunos trabajos han tratado de relacionar la aparición de sintomatología miccional en función de la destreza en el programa de braquiterapia. Así, Chan y cols⁽¹³³⁾ con datos de toxicidad recogidos prospectivamente en 2011 pacientes tratados con braquiterapia intersticial con semillas de I¹²⁵ como monoterapia demostraron que la frecuencia de toxicidad urinaria aguda disminuía al mismo tiempo que aumentaba la experiencia general en el programa de braquiterapia (incidencia de RAO 14,5% durante los primeros 500 implantes vs 7,7% en los sucesivos). Una posible explicación de este hecho podría ser que la práctica acumulada con los años provocaría menor traumatismo en la próstata y, por tanto, menor edema y en consecuencia menor toxicidad. Tanto los valores de IPSS basal como el orden en el que se realizó el implante fueron predictores significativos de una mayor toxicidad aguda. Estos resultados muestran la misma tendencia que los publicados por Keyes y col⁽¹³⁹⁾ respecto a la curva de aprendizaje en el procedimiento de braquiterapia y el número de agujas empleado en cada tratamiento. En su trabajo, la probabilidad de presentar un episodio de RAO era del 17% en los primeros 200 procedimientos frente al 6,3% en los posteriores doscientos.

La prevalencia de toxicidad urinaria tardía de grado ≤ 2 es del 90%-96% en los pacientes tratados con LDR-BT, grado 3-4 en el 3,1%-11% y toxicidad grado 5 en el 0,2%^(120,126,129,130,132,139,153) según han demostrado algunos estudios publicados en la literatura. Cosset y cols⁽¹⁵⁴⁾ demostraron que el riesgo anual de toxicidad grado 3-4 en los sucesivos años después del implante es del 2,5% durante el primer año, posteriormente decrece hasta estabilizarse en 0,2% a los 5 años y permanece estable, con un porcentaje similar, a los 10 años. Registraron un 3% de infección urinaria aguda.

La tasa de estenosis de uretra es del 0-1,3%. La presencia de hematuria se calcula entre el 0,8% y el 1,6%, y habitualmente de carácter leve. Entre el 0,4% y el 3,4% de los pacientes son sometidos a una RTUP^(120,126,129,130,153).

Un 6,4% de los pacientes pueden presentar urgencia e IU por urgencia en grado variable. Hasta 3,9% necesitan tomar anticolinérgicos para mitigar la urgencia miccional aunque el 79% responden bien, con una mejoría significativa o una resolución completa de los síntomas en unos 12 meses aunque el 0,8% de los pacientes necesitan de 10 a 14 meses para su resolución⁽¹²⁸⁾.

Un 1,7%-2% de los pacientes pueden tener estenosis de uretra post-tratamiento. La IU es poco frecuente (1%-2%) y habitualmente está asociada con la RTUP subsiguiente al implante. Como consecuencia de ello, la RTUP se realiza ocasionalmente (0,4%-1,9%) y sólo como último recurso^(124,129,139,155).

En la serie publicada por Chan y cols⁽¹³³⁾, un 12% de los pacientes tuvieron una RAO, con una media de duración de 7 días. En un 9,1% esta retención se produjo en los primeros 6 meses tras el implante, mientras que un 2,8% presentaron una retención a largo plazo, con una media de duración de 152 días.

Está comprobado que la hormonoterapia de 2 a 6 meses antes de la LDR-BT reduce el volumen de la próstata hasta un 52%⁽¹⁵⁶⁾. De esta manera se facilita una menor interferencia de las agujas con el arco púbico, el tratamiento de volúmenes más pequeños y potencialmente se reduciría la cantidad de tejido sano que recibe altas dosis de radiación⁽¹⁵⁷⁾. Sin embargo, el papel de la deprivación hormonal como factor predictor de toxicidad urinaria es controvertido.

El estudio RTOG 94-06⁽¹⁵⁶⁾, es un estudio fase I/II que evaluaba el aumento de dosis con radioterapia externa tridimensional conformada en el tratamiento de varones con CaP clínicamente localizado (cT1-T3). La hormonoterapia neoadyuvante incrementaba de manera significativa la probabilidad de tener complicaciones GUs agudas de grado 2 o mayor. El estudio RTOG 9413⁽¹⁵⁸⁾ es un estudio fase III que se diseñó con la intención de comparar si el momento en el que se administraba la hormonoterapia (concomitante vs adyuvante) y los niveles de testosterona tenían influencia sobre la toxicidad urinaria y rectal de la radioterapia pélvica. Además de demostrar que los pacientes mayores tenían una peor tolerancia de la radioterapia, se observó que aquellos enfermos cuyos niveles de testosterona eran bajos, tenían mayor riesgo de desarrollar toxicidad urinaria y rectal tardía de grado ≥ 3 . Eriguchi y cols⁽¹³⁰⁾ utilizaron en el 40,2% de los 1313 pacientes de su serie hormonoterapia citorreductora con la intención de reducir el volumen prostático a 40-50cc. Su finalidad era la de reducir el número de semillas que tendrían que emplear para el tratamiento y mejorar el perfil de seguridad en su serie. Al estratificar los pacientes en 4 grupos de acuerdo con el volumen de próstata (<30cc vs ≥ 30 cc) y el uso de hormonoterapia neoadyuvante, observaron una diferencia estadísticamente significativa en la toxicidad GU de grado >2 ($p < 0,001$). En contraposición a lo publicado en otros artículos, comprobaron que en

pacientes con próstatas de mayor tamaño y en los que habían recibido hormonoterapia neoadyuvante era más frecuente la toxicidad urinaria de grado >2 y que en aquellos con volúmenes de próstata pequeños y que no habían recibido hormonoterapia neoadyuvante, la toxicidad GU de grado >2 era menos frecuente. La toxicidad urinaria de grado >2 fue comparable entre aquellos pacientes con volúmenes de próstata grande y que no recibieron hormonoterapia neoadyuvante y los pacientes con volúmenes de próstata pequeños y que recibieron hormonoterapia neoadyuvante. Por tanto, considerando que en este estudio no se demostró correlación entre la volumetría de la próstata y el uso de hormonoterapia neoadyuvante, la deprivación andrógénica fue considerada como un factor independiente de aparición de toxicidad GU de grado >2 . Petit y cols⁽¹⁵⁷⁾ publicaron su serie de 81 pacientes que el riesgo de sondaje vesical por retención de orina era significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con hormonoterapia (27% vs 9%, $p=0,02$) a pesar de realizar una hormonoterapia citorreductora eficaz mediante supresión androgénica neoadyuvante.

Uno de los hallazgos más interesantes del análisis realizado por Stone y cols⁽¹⁵¹⁾ es la mejoría de la sintomatología en los pacientes más sintomáticos. Al estratificar los pacientes en grupos de intensidad de síntomas como leve, moderado y severo, son estos últimos los que consiguen recuperar los niveles previos al tratamiento de una manera más rápida. A los 6 meses de seguimiento, los pacientes con síntomas miccionales más severos habían disminuido la intensidad de estos síntomas una media de 3,2 puntos por debajo de la etapa inicial mientras que los que tenían síntomas leves mostraron un aumento de unos 6,9 puntos. A los 10 años de seguimiento estas diferencias alcanzaron -11 puntos frente al incremento de 2,7 respectivamente. Mostraron además que la recuperación de los síntomas urinarios es rápida durante el primer año tras el implante y de una manera más gradual entre el primero y el tercer año, habiendo regresado a un punto del IPSS basal a los 3 años del implante. En el análisis multivariante, los pacientes que habían presentado síntomas miccionales severos, habían recibido dosis de radiación más bajas y aquellos a los que se les había realizado hormonoterapia citorreductora tuvieron una resolución rápida de los síntomas a 1 año de seguimiento. En el tercer año de seguimiento, solamente el valor inicial del IPSS y la hormonoterapia citorreductora se mantuvieron como variables significativas, y después del tercer año únicamente los valores de IPSS más altos influyeron en los resultados de la puntuación final. Publicaron diferencias estadísticamente significativas en los cambios de la

puntuación de síntomas del IPSS en tres grupos de BED (dosis biológica efectiva, biological effective dose) (≤ 150 , 150-200 y >200 Gy). En el análisis multivariante, las dosis de radiación más altas retrasaban la recuperación de los valores basales hasta 2 años desde el implante. Sin embargo, estas dosis altas no tenían efectos sobre la función urinaria a largo plazo. Una BED de 200Gy^2 se convierte en un D90 de 189Gy en implantes de I^{125} , una cifra que es sustancialmente más alta que los 145Gy recomendados por la American Brachytherapy Society. En reconocimiento de que pudiera ser necesario prescribir dosis más altas de I^{125} para el control de la enfermedad, el American College of Radiology recomendó elevar la prescripción de la dosis de I^{125} a 160Gy, demostrando de esta manera que las dosis de radiación elevadas no tienen efectos perjudiciales en el aparato urinario más allá de los 10 años del implante y asegurando que los pacientes podrían recibir dosis de 160Gy de una manera segura. Encontraron un efecto mínimo de la edad sobre la puntuación del IPSS. Al dividir los 1932 pacientes de su serie en cuatro grupos de edad (≤ 50 , 51-60, 61-70 y ≥ 70 años), los pacientes con edades ≤ 50 años tenían síntomas más intensos en los primeros 6 meses tras el implante que los otros grupos de edad ($p=0,046$). Después del primer año de tratamiento, la edad no tenía influencia sobre los síntomas urinarios. Estos resultados son muy similares a la serie publicada por Keyes y cols⁽¹²⁹⁾ en la que describieron la toxicidad urinaria tardía sobre una serie de 2011 pacientes tratados con braquiterapia. La toxicidad urinaria grado ≥ 2 era del 24% en los pacientes que habían recibido un D90 <140 Gy y del 37% entre los que habían recibido D90 ≥ 180 Gy cinco años después de haber recibido el implante, aunque no ocurría lo mismo con la toxicidad grado ≥ 3 . La toxicidad grado ≥ 2 , los pacientes que recibían dosis altas tenían una resolución más lenta de los valores de IPSS sin que ese aumento de la dosis mejorase la supervivencia libre de enfermedad por lo que estos autores proponen ser cautos a la hora de prescribir dosis de $\text{I}^{125} >180$ Gy. Este trabajo igualmente puso de manifiesto que el uso de hormonoterapia citorreductora y, por tanto, un volumen de próstata pequeño estaban asociados con una menor toxicidad tardía. Merece la pena destacar la relación descrita en la serie de Keyes y cols⁽¹²⁹⁾ entre la edad y la toxicidad urinaria tardía. Los pacientes con edades superiores a 70 años tenían mayor toxicidad grado ≥ 3 (13% vs 8%), especulando que esta correlación pudiera ser consecuencia de los efectos aditivos de la edad sobre el proceso de envejecimiento natural el cual contribuye en los STUI en varones añosos. Debido a esta teoría especulativa, los autores proponen ser cautos a la

hora de seleccionar los pacientes y la dosis de prescripción. Los resultados de este estudio son muy similares a los publicados por Crook y Fleshner⁽¹²⁸⁾ en su serie de 484 pacientes, con una media de seguimiento de 41 meses (12-93 meses). Un 19% de los pacientes experimentaron un empeoramiento transitorio de sus síntomas miccionales que se resolvió con el uso de α -bloqueantes, anticolinérgicos, antiinflamatorios y modificaciones higiénico-dietéticas. La media de duración del IPSS flare fue de 3 meses, aunque para un 60% de los pacientes el flare duró más de 6 meses. Entre los pacientes con este aumento transitorio de la puntuación del IPSS, el único factor predictor de un aumento prolongado fue la edad en el análisis univariante.

La función de BED o el D90 sobre la toxicidad urinaria tardía igualmente es discutida. Kao y cols⁽¹³⁸⁾ realizaron un estudio descriptivo retrospectivo sobre 643 pacientes tratados con braquiterapia con semillas de I^{125} en monoterapia. Describieron una tasa de RAO del 12,4%. El único factor que estuvo asociado con este evento es el valor de IPSS basal. Un D90 mayor no fue capaz de predecir la aparición de toxicidad urinaria. En la misma línea, la serie publicada por Gómez-Iturriaga y cols⁽¹²⁶⁾ también demostró que a pesar de las elevadas dosis administradas debido al incremento del D90 con la experiencia acumulada en el tratamiento, el IPSS recupera su valor basal aproximadamente a los 12 meses, de manera similar al tiempo de recuperación en pacientes que reciben dosis menores de braquiterapia. Sin embargo, Shiraishi y cols⁽¹⁴⁰⁾, en su análisis sobre 683 pacientes tratados con LDR-BT con semillas de I^{125} , publicaron una incidencia de toxicidad tardía grado 2-3 en el 30 día post-implante de 4,7% para un D90 <160Gy, 6,2% para D90 de 160-180Gy y 9,7% para D90 \geq 180Gy, sugiriendo que existía una tendencia dosis-dependiente en la toxicidad GU, aunque las diferencias no fueran estadísticamente significativas ($p=0,159$). En el análisis multivariante de los datos publicados por Eriguchi y cols⁽¹³⁰⁾, una BED más alta y el uso de radioterapia externa no se asociaban con toxicidad urinaria de grado ≥ 2 pero sí se demostraba relación con fenómenos flare, contradiciendo lo publicado^(130,140) en otros artículos sobre estos empeoramiento transitorios de los síntomas miccionales, en los que la BED no se comportaba como un factor predictor de sintomatología flare. Es probable que estas conclusiones se debieran a que los pacientes fueron tratados con braquiterapia como único tratamiento mientras que en la serie de Eriguchi y cols⁽¹³⁰⁾ los pacientes que recibieron una BED ≥ 220 fueron tratados con combinación de radioterapia externa y LDR-BT.

La combinación de LDR-BT y radioterapia externa es una manera muy eficaz de escalar la dosis en la próstata, aunque en ese proceso puede ser inevitable irradiar el tejido normal circundante. La planificación intraoperatoria en tiempo real, el esmero por cumplir las dosis de los tejidos sanos y la adherencia a cuidadosos criterios de selección en el tratamiento han reducido las tasas de toxicidad entre los pacientes tratados con LDR-BT. Además, la radioterapia externa de intensidad modulada y la guiada por imagen han reducido de manera eficaz la cantidad de tejido sano expuesto a altas dosis de radiación y han conseguido disminuir el riesgo de complicaciones tardías a pesar de la administración de esas dosis de radiación elevadas. Zelesfsky y cols⁽¹⁵³⁾ comunicaron los resultados de toxicidad aguda y tardía de un grupo de pacientes tratados con braquiterapia y radioterapia externa frente a los de otro grupo selectivamente tratado con I¹²⁵ en monoterapia. En este trabajo, la toxicidad aguda fue significativamente menor en el grupo en el que se combinaban ambas modalidades terapéuticas. Además de tener unos valores de IPSS menores, los pacientes tratados con combinación de braquiterapia y radioterapia externa tenían menor probabilidad de presentar episodios de RAO durante e inmediatamente después del tratamiento. En el análisis multivariante, la aparición de toxicidad urinaria tardía era más común entre los pacientes que habían sido tratados con una combinación de ambas modalidades terapéuticas. Aunque no encontraron una explicación aparente para este fenómeno.

La mediana de IPSS pre-tratamiento en nuestra población estudiada fue de 5 (3-8). El IPSS parece mostrar una tendencia a aumentar durante los primeros 6 meses tras el implante de semillas de I¹²⁵, alcanzando un pico de 9 (5-14). Posteriormente, parece mostrar una tendencia a disminuir desde el 6º mes de seguimiento hasta alcanzar su valor nadir hacia el mes 26º mes de la fecha del implante, donde alcanza una mediana de 5 (4-7). La muestra parece tener una tendencia a experimentar una exacerbación de los síntomas de carácter leve entre los meses 30 y 34 y a partir del 56º mes de seguimiento aunque sin llegar a producirse síntomas flare (+1 punto y +3puntos respectivamente). El presente trabajo describe una evolución de la sintomatología del tracto inferior en pacientes tratados con LDR-BT con semillas de I¹²⁵ similar a la publicada por otros autores^(118,123,129,137,144). El tratamiento farmacológico con α -bloqueante o anticolinérgico post-implante son dos aspectos que no se han tenido en cuenta a la hora de analizar la evolución del IPSS en nuestra serie y que pudieran actuar

como factores de confusión, ya que podrían enmascarar la puntuación del IPSS por el efecto terapéutico del medicamento.

En nuestra cohorte de pacientes, en relación con la evolución de la sintomatología miccional según la intensidad basal de los STUI, en contra de lo publicado en otras series^(129,146,151,152), la resolución del IPSS no mantiene una correlación inversa con la categoría de severidad del IPSS basal. Hemos observado que tanto los pacientes con STUI moderados-severos como leves se acaba alcanzando una resolución de la sintomatología miccional, si bien es cierto que esta es más lenta en los pacientes con síntomas basales moderados o severos y que estos pacientes parecen tener una mayor tendencia a presentar exacerbaciones en la sintomatología durante el seguimiento.

En el análisis bivalente, la presencia de DM, IU pretratamiento, un volumen de próstata <40cc y una DU1 <150Gy parecen favorecer una peor STUI tras el implante de semillas de I¹²⁵ a corto plazo medida con IPSS. Llama la atención que el DU1 <150Gy sea un favorezca una peor STUI tras el implante de semillas de I¹²⁵ puesto que el criterio en DU1 en nuestro protocolo de tratamiento con LDR-BT es muy restrictivo, ya que se utiliza el mismo valor que la American Brachytherapy Society⁽¹²⁴⁾ recomienda para el DU5.

La posterior aplicación de regresión múltiple a los valores de IPSS únicamente mostró un valor de significativo para el valor del IPSS basal en todos los momentos de seguimiento analizados. La edad mostró significación solo en el seguimiento a 39 meses.

Nuestra cohorte de pacientes no alcanzó el tamaño suficiente para analizar el efecto de la combinación de radioterapia externa y braquiterapia sobre la evolución de la sintomatología miccional. Tan sólo un 2,8% recibieron combinación de LDR-BT y radioterapia externa; el resto de los 97,2% de los pacientes recibieron LDR-BT con semillas de I¹²⁵ como monoterapia. Este dato corresponde con 3 pacientes diagnosticados de CaP riesgo intermedio con un solo factor desfavorable tratados en el año 2011. Posteriormente, la American Brachytherapy Society⁽¹²⁴⁾ publicó en el año 2012 unas nuevas recomendaciones en las que aconsejaba que los pacientes con CaP de

riesgo intermedio con un solo factor de riesgo desfavorable también podían reciban LDR-BT sin radioterapia externa.

En este trabajo tampoco hemos tenido en cuenta nuestra experiencia en el procedimiento de LDR-BT con semillas de I^{125} como un posible factor asociado a toxicidad urinaria ya que nuestra serie corresponde a los primeros 107 casos realizados en nuestro hospital.

Nuestra tasa de RAO es del 0,05%. Uno de los casos se resolvió con medidas conservadoras, necesitando una RTUP en los 4 casos restantes (80%) entre el 4º y el 20º mes de seguimiento. La proporción de toxicidad GU aguda de grado 0 de nuestra serie fue del 31,5%, de grado 1 del 42,8%, grado 2 del 19,8% y de grado 3 del 1,43%. La proporción de toxicidad GU tardía de grado 0 fue del 39,1%, grado 1 del 34%, grado 2 del 18,8% y grado 3 del 2,7%. Estos datos están en concordancia con lo publicado en la literatura en otras series^(120,126,129,130,132,139,153).

5.2 Factores relacionados con la función eréctil

La preservación de la función eréctil es una consideración importante para muchos pacientes cuando eligen la modalidad terapéutica de su enfermedad prostática, ya que la DE es una secuela común de todos los tratamientos potencialmente curativos del CaP con unos efectos deletéreos sobre la calidad de vida de los pacientes. Estos incluyen una disminución del bienestar físico y mental, problemas de pareja, pérdida de confianza en sí mismo, disminución del interés por la actividad sexual y menor placer.

El 44% de las parejas de los pacientes sometidos a prostatectomía radical, el 22% de los tratados con radioterapia externa y el 13% de los tratados con braquiterapia manifiestan intranquilidad en relación a la DE posterior del paciente⁽¹³⁶⁾.

La presencia de cierto grado de DE es frecuente en la población general, con una prevalencia que alcanza el 22-36% a la edad de 60 años⁽¹⁵⁹⁾.

Un estudio sobre calidad de vida y satisfacción entre supervivientes de CaP demostró beneficio de la braquiterapia sobre la prostatectomía radical o la radioterapia externa en términos de disfunción sexual⁽¹³⁶⁾.

En términos generales, el 50% de los pacientes tratados mediante LDR-BT mantiene la función eréctil a los 8 años de seguimiento, con necesidad de uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (5PDI) en el 30% de los casos. La pérdida de la función eréctil ocurre dentro de los primeros 3 años, con poco deterioro adicional observado en un seguimiento a más largo plazo.

El uso de cuestionarios como el International Index of Erectile Function (IIEF) o el Sexual Health Inventory for Men (SHIM) están reconocidos como métodos precisos y fiables de recolección de datos de la esfera sexual⁽¹⁶⁰⁾.

El deterioro más significativo en la función eréctil ocurre en las primeras 6 semanas después del procedimiento, momento en el que el 25-35% de los pacientes tratados con LDR-BT sin homonoterapia y el 80-85% de los tratados con supresión andrónica, refieren una disminución de la potencia sexual recuperando la erección en los 24 meses siguientes⁽¹⁵⁹⁾. A este respecto, Merrick y cols⁽¹⁶¹⁾ en su estudio prospectivo, randomizado para evaluar la función eréctil a través del cuestionario IIEF sobre una muestra de 226 pacientes, comunicaron que la media y la mediana de tiempo de comienzo de la DE relacionada con el tratamiento de LDR-BT es de 2,6 y 5,4 meses, respectivamente. En esta serie, el 12% de los pacientes desarrollaron impotencia inmediatamente después del implante de semillas de I¹²⁵ y cerca del 40% en los primeros 12 meses. Rasmusson y cols⁽¹³⁷⁾ respecto a la DE post-tratamiento en su serie de 195 pacientes, de los 83 que inicialmente fueron clasificados como potentes antes del implante de semillas de I¹²⁵, el 61% conservaba la potencia sexual en el primer año de seguimiento. Al analizar los posibles factores implicados en la aparición de este deterioro de la función sexual no encontraron asociación con el valor de D90 en próstata.

Las amplias variaciones publicadas en la literatura en relación con las tasas de preservación de la función eréctil a largo plazo se deben a diferentes criterios de selección de pacientes para el estudio y a los diferentes métodos de valoración de la función eréctil.

Machtens y cols⁽¹¹⁸⁾ describieron una probabilidad del 33% al 86% de conservar la potencia sexual entre el primer y el sexto año después del implante. Merrick y cols⁽¹⁶²⁾ y Mabjeesh y cols⁽¹⁶³⁾ publicaron un 50,5% y un 75,6% de conservación de función eréctil a 3 años, repectivamente. Ong y cols⁽¹⁶⁴⁾, Stone y Stock⁽¹³⁴⁾ y Snyder y

cols⁽¹⁶⁵⁾ del 59%, 61,5% y 75% a los 5 años. Taira y cols⁽¹⁶⁶⁾ del 55,6% a los 7 años y Emara y cols⁽¹⁶⁰⁾ del 62,9% a 10 años de seguimiento.

La etiopatogenia de la DE asociada al proceso de braquiterapia es multifactorial, y posiblemente está influenciada por una combinación de factores relacionados con las características del paciente, así como con aspectos propios del tumor y con circunstancias relacionadas con el mismo tratamiento.

Respecto a las características propias del paciente, parece que la función sexual se conserva mejor en pacientes jóvenes con una función eréctil pretratamiento normal. Otro posible mecanismo propuesto como causa de DE asociada al procedimiento de braquiterapia intersticial es el daño de los haces neuronales y estructuras vasculares, ya que se sitúan próximos a la zona periférica de la próstata, un área crítica que requiere la prescripción completa de la dosis y puede ser un factor limitante si intentamos reducir la dosis en esas estructuras^(159,167).

Respecto a la edad, Keyes y cols⁽¹⁵⁹⁾ en su análisis descriptivo sobre DE en 2929 pacientes tratados con LDR-BT con una media de seguimiento de 3,5 años, mostraron que el factor predictivo más importante de la función eréctil después del tratamiento fue la edad. Publicaron que los pacientes con edades inferiores a 55 y 60 años tenían una probabilidad del 80% y 75-80%, respectivamente, de conservar su potencia sexual. En el análisis multivariante, la edad en el momento del implante, el tiempo transcurrido desde el mismo, la existencia de HTA o DM como comorbilidades asociadas y la hormonoterapia fueron factores predictores significativos de esta DE. Curiosamente, describieron que la hormonoterapia se comportaba como un factor de riesgo de DE poco después del tratamiento pero los efectos de la terapia de supresión androgénica desaparecían con el seguimiento a largo plazo.

La edad también fue el factor que mostró el mayor impacto sobre la función eréctil en el trabajo publicado por el grupo del Mount Sinai School of Medicine por Snyder y cols⁽¹⁶⁵⁾ sobre una muestra de 1063 pacientes con un seguimiento medio de 5,7 años. Publicaron unas tasas de conservación de la función eréctil del 68% y del 57,9% respectivamente a los 5 y 10 años. En su análisis multivariante, la edad en el momento del implante, la función eréctil pretratamiento, el uso de hormonoterapia y la asociación del tratamiento con radioterapia externa mostraron un efecto perjudicial

sobre la función eréctil. Observaron una disminución relativa del 51,8% de la tasa de potencia en los pacientes mayores de 70 años comparado con pacientes de 60 años o menos, una reducción significativa del 20,8% de la potencia sexual con el uso de hormonoterapia neo o adyuvante, independientemente de la duración del tratamiento. Sin embargo, la dosis expresada como BED, no tuvo un impacto significativo en la preservación de la potencia. En un punto de corte de BED de 200, las tasas de potencia sexual a los 5 y 10 años fueron del 65,6% y del 54,6% para BED ≤ 200 y del 71,6% y 61,7% para BED > 200 respectivamente. Tomando como referencia un punto de corte de BED de 220, estas tasas de potencia sexual a los 5 y 10 años fueron del 67,8% y del 56,3% para BED ≤ 220 y del 71,2% y del 65,7% para BED > 220 . Estos resultados sobre el papel de la dosis en el desarrollo de DE asociada al implante intersticial de semillas radioactivas está en concordancia con los hallazgos de Potters y cols⁽¹⁶⁷⁾, quienes encontraron una menor función eréctil en pacientes que habían recibido hormonoterapia neoadyuvante durante una media de 4,2 meses (52% vs 29%; $p=0,13$) y una tendencia a empeorar la función eréctil de los pacientes que habían recibido tratamiento combinado con radioterapia externa 76% vs 56%, $p=0,08$). Sin embargo, Machtens y cols⁽¹¹⁸⁾ vieron que los resultados sobre preservación de la potencia sexual estaban influenciados de manera significativa por la función eréctil pre-tratamiento y por la dosis, de manera que en los pacientes que recibieron un D90 > 160 Gy en implantes de I¹²⁵ y un D90 > 120 Gy en implantes los de Pd¹⁰³, tenían peor función eréctil. En la misma línea, Sanda y cols⁽¹³⁶⁾ demostraron que la terapia hormonal tenía un impacto negativo sobre la potencia sexual en los pacientes tratados con radioterapia externa y encontraron que la edad era una de las dos variables independientes de preservación de potencia en un estudio prospectivo sobre 271 pacientes tratados con LDR-BT con o sin hormonoterapia o radioterapia externa.

En relación a la edad, Ong y cols⁽¹⁶⁴⁾ publicaron en su serie de tratamiento sobre 822 pacientes que los pacientes con edades inferiores a 60 años conservaban mejor la función eréctil frente a los tenían una edad en el momento del implante por encima de los 60 años. La preservación de la función eréctil en pacientes con comorbilidades como hipertensión, DM o infarto de miocardio era del 47% comparado con el 64% en los pacientes sin comorbilidad. Comparando pacientes con Gleason score en la biopsia de próstata < 7 y 7, la tasa de preservación de la función eréctil era del 78% y 18%

respectivamente. En la misma línea, Merrick y cols⁽¹⁶¹⁾, en la serie anteriormente mencionada, observaron que los pacientes que conservaban la función eréctil después de la braquiterapia eran 3,7 años más jóvenes que los que resultaban impotentes. Notificaron tasas de potencia sexual del 60,8%, 48,6% y 32,0% en varones con edades inferiores a 60 años, entre 60 y 69 años y mayores de 70 años respectivamente. Revelaron además una mejor conservación de la función eréctil en los pacientes que tenían mejor puntuación en el cuestionario IIEF pretratamiento. Así comunicaron unas tasas de potencia sexual tras braquiterapia intersticial del 57,6%, 48,0% y 22,1% en varones con IIEF de 24-30, 18-23 y 13-17 respectivamente. Esta dependencia de la función eréctil previa ya había sido demostrada por estos mismos autores⁽¹⁶²⁾ en un trabajo anterior (conservación de la potencia sexual en el 57,6% y 48,0% de los varones con IIEF 24-30 e IIEF 18-30 respectivamente). En ese mismo trabajo⁽¹⁶²⁾ analizaron también el efecto de la radioterapia externa sobre la potencia sexual, demostrando que la combinación de braquiterapia con radioterapia externa era un factor predictor de DE (52,0% vs 26,4% en pacientes sin y con radioterapia externa, $p < 0,001$). Sin embargo, estos mismos autores en este otro análisis posterior⁽¹⁶¹⁾ no encontraron diferencias significativas, atribuyendo estos hallazgos a las mejoras en la técnica de planificación diseñadas para limitar la dosis que recibe la parte proximal del pene. Aunque no alcanzó la significación estadística, los pacientes diabéticos mostraron mayor propensión a tener DE⁽¹⁶¹⁾. Sin embargo, ni la HTA, el tipo de isotopo empleado en el tratamiento, la dosis administrada, el empleo de hormonoterapia, el estadio clínico⁽¹⁶²⁾, el hábito de fumar^(161,162) o el IMC⁽¹⁶¹⁾ tuvieron efecto sobre la conservación final de la función eréctil. Taira y cols⁽¹⁶⁶⁾ publicaron resultados similares en su serie. Los pacientes potentes fueron estadísticamente más jóvenes ($p = 0,014$), tenían un IIEF preimplante mayor ($p < 0,001$), menor probabilidad de ser diabéticos ($p = 0,002$) y más probabilidades de poseer erecciones nocturnas ($p = 0,008$). Stone y Stock⁽¹³⁴⁾ publicaron un trabajo con tasas de preservación de la función eréctil en el 50,6% de los pacientes. Los varones que refirieron ser potentes antes del tratamiento tenían más posibilidades (61,5%) de mantener la potencia sexual.

Una proporción considerable de los pacientes tratados en nuestra serie desarrollaron DE parcial o total a partir del tercer mes de seguimiento. El uso de cuestionarios validados o cualquier otra herramienta de valoración de la función eréctil

es un instrumento útil aunque tiene sus limitaciones puesto que necesita que el sujeto entrevistado haya sido “sexualmente activo” en algún momento de los meses precedentes para alcanzar una puntuación de “potencia”, ya que la disfunción sexual podría sobreestimarse al contabilizar pacientes abstinentes como impotentes. Este significativo descenso de la función eréctil en el tercer mes de seguimiento también podría reflejar un menor interés por la actividad sexual inmediatamente después del implante. Por otro lado, disponemos de un menor número de datos puesto que en el comienzo de la implantación del programa de LDR-BT no se registraron los datos referentes a la función sexual por considerar que carecían de valor, al haber seleccionado para el tratamiento pacientes de edad avanzada, en los que se juzgó que ya tendrían de por sí erecciones suficientemente deterioradas.

En relación con la evolución de la función eréctil en nuestra cohorte de pacientes, en la misma línea que lo publicado en otras series^(118,134,161,162), la función eréctil después del implante de semillas de I¹²⁵ estuvo relacionada con la función eréctil basal. Encontramos también una peor función eréctil después del tratamiento en los pacientes diabéticos; aunque ya es conocido que la DE se produce en el 35-75% de los varones diabéticos, con un comienzo de la misma en edades más tempranas que en la población no diabética. La DM puede causar DE por sus efectos en la producción de andrógenos, el daño sobre la integridad vascular y endotelial y por los efectos sobre el sistema nervioso central y los nervios periféricos.

En relación a la edad, la media de edad de los pacientes de nuestra muestra con DE parcial o total después del implante de semillas de I¹²⁵ fue significativamente mayor que la de los pacientes que no tuvieron DE en el 9º, 15º y 21º meses de seguimiento.

En contra de lo publicado sobre la influencia de la dosis en la preservación de la función eréctil, destacar que el 56,3% de quienes tuvieron un V100 en próstata < 97 en el tercer mes de seguimiento tuvieron DE total frente al 34,8% con un V100 próstata ≥ 97. Sin embargo hay que tener en cuenta el nivel de significación estadística alcanzado ($p=0,046$) en el momento de decir la volumen de próstata que recibió el 100% de la dosis administrada se comporta, en este caso, como un “factor protector” de la función eréctil.

Un 15% de los pacientes incluidos en nuestro análisis recibió tratamiento hormonal citorreductor durante una mediana de 3 meses. Aunque los resultados de nuestro análisis hemos de interpretarlos con cautela debido al tamaño de la muestra, no

se demostró asociación de la hormonoterapia con la función eréctil. Hubiera sido interesante conocer el impacto de la supresión androgénica sobre la función eréctil una vez recuperados los niveles séricos de testosterona.

El tratamiento farmacológico con 5PDI es un aspecto que no se ha tenido en cuenta a la hora de analizar la evolución de la función eréctil en nuestra serie y que pudieran actuar como un factor de confusión, ya que podría estar enmascarado la valoración de la función eréctil por el efecto terapéutico del medicamento.

Nuestro tamaño muestral fue insuficiente para analizar el efecto de la combinación de radioterapia externa y LDR-BT sobre la evolución de la función eréctil, puesto que sólo un 2,8% de los pacientes recibieron tratamiento combinado.

5.3 Toxicidad Gastrointestinal

La toxicidad GI aguda ocurre en el 30-35% de los pacientes sometidos a tratamiento con LDR-BT y habitualmente es un efecto secundario autolimitado. El síntoma más frecuente es la diarrea debido a los cambios microscópicos de la mucosa superficial que se manifiestan como una mucosa friable, edematosa e inflamada. Otros síntomas menos comunes son la urgencia defecatoria, estreñimiento, dolor, rectorragia y expulsión de mucosidad con las heces⁽¹³⁵⁾. La toxicidad tardía es menos frecuente. Las manifestaciones clínicas típicas incluyen rectorragia (5-9,3%)^(124,126,135), urgencia e incontinencia^(124,126,135) y desarrollo de úlceras(0,3%)^(135,142) y fístulas rectales (0,23-0,5%)^(124,129,135,137,168).

Rasmusson y cols⁽¹³⁷⁾ publicaron en su serie un 10% de molestias intestinales tres meses después del implante. Este problema disminuyó al 4,1% en el primer año de seguimiento. Para Emara y cols⁽¹⁶⁰⁾, la evaluación de la toxicidad intestinal indicó que el 51,7% de los pacientes tenían una función intestinal normal y el 45,4% una función intestinal leve. Solo el 2,9% refirieron una sintomatología moderada, sin embargo, ninguno de los pacientes tuvo síntomas severos.

El tiempo hasta la fistulización oscila entre 23 y 66 meses⁽¹⁶⁸⁾. La aparición de fístulas rectales parece estar relacionada con una inapropiada la instrumentación

diagnóstica o terapéutica de rectorragias por proctitis a nivel de la pared anterior del recto⁽¹⁵⁴⁾, aunque Wallner y cols⁽¹⁶⁸⁾ observaron en su serie una predisposición genética a la fístula.

La incidencia de toxicidad grado ≥ 2 es del 5-7%. En la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente en los primeros 18-36 meses con una media de duración próxima a los 6 meses. La incidencia de complicaciones serias de grado ≥ 3 es $<1,65\%$ ^(135,154).

El parámetro que debe emplearse para predecir esta toxicidad no está claro aunque parece que el V100 parece ser un factor predictor fiable de toxicidad rectal tardía⁽¹³⁵⁾.

La proporción de toxicidad GI aguda de grado 0 en nuestra serie fue del 89,7%, de grado 1 del 2,8%, grado 2 del 0,9% y de grado 3 del 0,9%. La proporción de toxicidad GI tardía de grado 0 fue del 96%, grado 1 del 2,1% y grado 2 del 0,6%. Estos datos muestran concordancia con lo publicado en la literatura.

5.4 Limitaciones del estudio

- Se trata de un estudio retrospectivo en el que los intervalos de registro codificados tenían un intervalo de error no coincidente motivado por la misma práctica clínica diaria, lo que conlleva limitaciones a la hora de interpretar datos.
- Por ser un análisis de carácter retrospectivo, no todos los pacientes habían completado los cuestionarios en cada visita.
- Respecto a la evaluación de la función sexual, una situación bastante común en nuestros pacientes durante el seguimiento fue la ausencia de actividad sexual. Esto conlleva puntuaciones bajas que en otro momento, cuando mantienen relaciones sexuales, favorece una valoración más favorable.
- Durante la recogida de datos, no todas las variables estaban recogidas en todas las historias clínicas, razón por la cual no hemos podido analizar variables importantes que están analizadas en otras publicaciones como por ejemplo el uso de α -bloqueantes, anticolinérgicos o 5PDI.

6- CONCLUSIONES

El análisis crítico de los resultados obtenidos en el presente trabajo de validación clínica permite formular las siguientes conclusiones a los objetivos formulados:

1. El valor del IPSS basal es el factor que parece influir en la sintomatología miccional a largo plazo.
2. La muestra tiene tendencia a presentar un empeoramiento de los STUI derivada del tratamiento con LDR-BT con semillas de I^{125} en los primeros 6 meses, con una mejoría gradual y posterior resolución a corto-medio plazo.
3. La resolución de los síntomas miccionales derivados del tratamiento con LDR-BT con semillas de I^{125} hasta alcanzar el IPSS nadir en los pacientes con una STUI basal de intensidad moderada o severa es más lenta que en aquellos que tienen una intensidad basal de síntomas leve.
4. La mediana de PSA a los 15, 27 y 39 meses fue de 0,42, 0,26 y 0,17ng/ml, respectivamente, lo que significa que se alcanza un aceptable control bioquímico.
5. La supervivencia libre de recidiva bioquímica a 39 meses de seguimiento es del 98,08%.
6. En esta serie, la toxicidad GU provocada por la LDR-BT con semillas de I^{125} a largo plazo es baja. A 39 meses de seguimiento, 91,9% tienen una toxicidad grado ≤ 2 .
7. En esta serie, la toxicidad GI provocada por la LDR-BT con semillas de I^{125} a largo plazo es baja. A 39 meses de seguimiento, 91,9% tienen una toxicidad grado ≤ 2 .

8. En esta serie, un 17,8% y un 22,4% de los varones que tenían una función eréctil normal en el momento del tratamiento con LDR-BT con semillas de I^{125} padecen algún tipo de DE durante el seguimiento a los 15 y 33 meses respectivamente.
9. En esta serie, la función eréctil basal de los pacientes es el factor que tiene mayor relación con el grado de DE tras la LDR-BT con semillas de I^{125} .
10. En vista a estos resultados oncológicos y funcionales, la LDR-BT con semillas de I^{125} se ha consolidado como elección de tratamiento para los pacientes con CaP de bajo riesgo y riesgo intermedio en nuestro Hospital.

7-BIBLIOGRAFIA

1. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Update. 2016;53:31–45.
2. Cózar JM, Miñana B, Gómez-veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. Actas Urol Esp. 2013;37(1):12–9.
3. Miñana B, Rodríguez-Antolín A, Gómez-Veiga F, Hernández C, Suárez JF, Fernández-Gómez JM, et al. Tendencias de tratamiento en el cáncer de próstata clínicamente localizado. Análisis poblacional a nivel nacional: grupo GESCAP. Actas Urol Esp. 2016;40(4):209–16.
4. W. McDougal, Alan Wein, Louis Kavoussi, Andrew Novick, Alan Partin, Craig Peters PR. Campbell-Walsh Urology 10th. 2011. 704 p.
5. Rossi S, Baili P, Capocaccia R, Caldora M, Carrani E, Minicozzi P, et al. The EUROCare-5 study on cancer survival in Europe 1999-2007: Database, quality checks and statistical analysis methods. Eur J Cancer. 2015;51(15):2104–19.
6. Mottet N, Bellmunt J, Briers E V den BR, Bolla M, Van Casteren NJ, Cornford P, Culine S, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, Van der Poel H, Van der Kwast TH, Rouvière O W, T. Guidelines on Prostate Cancer. Update. 2015;53(February):31–45.
7. Grönberg H. Prostate cancer I Prostate cancer epidemiology. Lancet. 2003;361(9360):859–64.
8. Haas GP SW. Epidemiology of prostate cancer. Ca Cancer J Clin. 1999;47(5):273–87.
9. Andriole GL, Crawford ED, Iii RLG, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. N Engl J Med. 2010;360(13):1310–9.
10. Schröder FH , Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, et al. Screening and Prostate-Cancer

- Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med*. 2009;360:1320–8.
11. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ TT, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, et al. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *N Engl J Med*. 2012;366(11):981–90.
 12. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;6736(14):1–11.
 13. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM BM, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(3):203–13.
 14. Wan, M.C, Valenzuela L.A, Murhpy G.P CTM. Purification of a Human Prostate Specific Antigen. *Invest Urol*. 1979;17(2):159–63.
 15. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH BM. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am*. 1993;20(4):653–63.
 16. Taneja SS, Tran K LH. Volume-specific cutoffs are necessary for reproducible application of prostate-specific antigen density of the transition zone in prostate cancer detection. *Urology*. 2001;58(2):222–7.
 17. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL WP. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992;267(16):2215–20.
 18. Vickers AJ, Wolters T, Savage CJ, Cronin AM, O'Brien MF, Pettersson K, et al. Prostate-Specific Antigen Velocity for Early Detection of Prostate Cancer: Result from a Large, Representative, Population-based Cohort. *Eur Urol*. 2009;56(5):753–60.
 19. Wein, Kavoussi, Novik, Partin P. *Campbell-Walsh Urología* 10ª edición. Cáncer de Próstata. 2010. 2726-2993 p.

20. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ SP. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 1998;159(1):5–12.
21. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA LH. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*. 1993;150(1):100–5.
22. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG SP. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998;279(19):1542–7.
23. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Naughton CK, Brawer MK, Flanigan RC, Richie JP, Patel A, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, deKernion JB, Southwick PC, Loveland KG, Parson RE GG. Percentage of free PSA in black versus white men for detection and staging of prostate cancer: a prospective multicenter clinical trial. *Urology*. 2000;55(3):372–6.
24. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA LM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 1993;270(7):860–4.
25. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG MJ. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med*. 1996;335(5):304–10.
26. Morgentaler A, Bruning CO 3rd DW. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA*. 1996;276(23):1904–6.
27. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsd SJMT of PS (MTOPS) RG. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical

- progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2387–98.
28. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP MFCSG. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010;57(1):123–31.
29. Shingleton WB, Terrell F, Kolski J, May W, Renfro DL, Fowler JE. Prostate specific antigen measurements after minimally invasive surgery of the prostate in men with benign prostatic hypertrophy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2000;3(3):200–2.
30. FK. M. Problems of grading carcinoma of prostate. *Semin Oncol*. 1976;3(2):161–9.
31. Belt E TR. A study of 229 consecutive cases of total perineal prostatectomy for cancer of the prostate. *J Urol*. 1957;77(1):62–77.
32. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PFA, et al. Clinical Utility of the PCA3 Urine Assay in European Men Scheduled for Repeat Biopsy. *Eur Urol*. 2008;54(5):1081–8.
33. Rubio-briones J, Fernández-serra A, Ramírez M, Rubio L, Collado A. Resultados del uso expandido del PCA3 score en una población española con sospecha de cáncer de próstata. *Actas Urol Esp*. 2011;35(10):589–96.
34. Aubin SMJ, Reid J, Sarno MJ, Blase A, Aussie J, Rittenhouse H, et al. PCA3 Molecular Urine Test for Predicting Repeat Prostate Biopsy Outcome in Populations at Risk : Validation in the Placebo Arm of the Dutasteride REDUCE Trial. *J Urol*. 2010;184(5):1947–52.
35. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S. Evaluación del test PCA3 para el diagnóstico de cáncer de próstata: revisión sistemática y metanálisis. *Actas Urol Esp*. 2010;34(4):346–55.

36. Gittelman MC, Hertzman B, Bailen J, Williams T, Koziol I, Henderson RJ, et al. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: A prospective multicenter clinical study. *J Urol*. 2013;190(1):64–9.
37. Auprich M, Chun FK, Ward JF, Pummer K, Babaian R, Fisch M, et al. Critical Assessment of Preoperative Urinary Prostate Cancer Antigen 3 on the Accuracy of Prostate Cancer Staging. *Eur Urol*. 2011;59(1):96–105.
38. Chan TY, Mikolajczyk SD, Lecksell K, Shue MJ, Rittenhouse HG, Partin AW, et al. Immunohistochemical staining of prostate cancer with monoclonal antibodies to the precursor of prostate-specific antigen. *Urology*. 2003;4295(3):177–81.
39. Catalona WJ, Partin AW SM, Klee GG, Bangma CH, Slawin KM, Leonard S, Loeb S, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. 2011;185(5):1650–5.
40. Le B V, Griffin CR, Loeb S, Carvalhal GF, Kan D, Baumann A, et al. [-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol*. 2010;183(4):1355–9.
41. Lazzeri M, Briganti A, Scattoni V, Lughezzani G, Larcher A, Gadda GM, et al. Serum Index Test %[-2] proPSA and Prostate Health Index are More Accurate than Prostate Specific Antigen and % fPSA in Predicting a Positive Repeat Prostate Biopsy. *J Urol*. 2012;188(4):1137–43.
42. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Castle EP, et al. Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(12):1534–61.
43. Borque-Fernando, Esteban-Escañó LM, Rubio-Briones J, Lou-Mercadé AC, García-Ruiz R, Tejero-Sánchez A, et al. 4Kscore Test, Prostate Cancer Prevention Trial-Risk Calculator y European Research Screening Prostate-Risk

- Calculator en la predicción del cáncer de próstata de alto grado; estudio preliminar. *Actas Urol Esp.* 2016;40(3):155–63.
44. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A Multi-institutional Prospective Trial in the USA Confirms that the 4Kscore Accurately Identifies Men with High-grade Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015;68(3):464–70.
 45. Voigt JD, Zappala SM, Vaughan ED WA. The Kallikrein Panel for prostate cancer screening: its economic impact. *Prostate.* 2014;74(3):250–9.
 46. Herranz Amo F, Verdú F, Martínez Salamanca J, Ignacio. Cáncer de próstata y ecografía transrectal. *Arch Esp Urol.* 2006;4(59):361–75.
 47. Liebross RH1, Pollack A, Lankford SP, Zagars GK, von Eschenbach AC GF. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer.* 1999;85(7):1577–85.
 48. Smith JA Jr1, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC EM. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol.* 1997;157(3):902–6.
 49. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22(4):746–57.
 50. Vargas HA, Hötker AM, Goldman DA, Moskowitz CS, Gondo T, Matsumoto K, Ehdaie B, Woo S, Fine SW, Reuter VE, Sala E HH. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol.* 2016;26(6):1606–12.
 51. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib AS, Tombal B, Villers A, van der Meulen J EM. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer:

- recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol.* 2011;59(4):477–94.
52. Herranz Amo F, Díez Cordero JM, Cabello Benavente R. Evolución de la técnica de biopsia transrectal ecodirigida de la próstata. *Arch Esp Urol.* 2006;59(4):385–96.
53. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK ST. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1998;142(1):74–5.
54. Stamey TA. Making the Most Out of Six Systematic Sextant Biopsies. *Urology.* 1995;45(1):2–12.
55. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y NA. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*2. 2008;71(2):191–5.
56. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A FM. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(2):134–8.
57. Nash PA, Bruce JE, Indudhara R SK. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol.* 1996;155(2):607–9.
58. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cai T, Çek M, Koves B, et al. Guidelines on Urological Infections. *Eur Assoc Urol.* 2015;33–40.
59. Ghafoori M, Shakiba M, Seifmanesh H, Hoseini K. Decrease in infection rate following use of povidone-iodine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: A double blind randomized clinical trial. *Iran J Radiol.* 2012;9(2):63–6.
60. Groskopf J, Aubin SMJ, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA

- PCA3 molecular urine test: Development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem*. 2006;52(6):1089–95.
61. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2017;71(3):353–65.
 62. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, Rosario DJ, Scattoni V LY. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013;64(6):876–92.
 63. Ghani KR, Dundas D PU. Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU Int*. 2004;94(7):1014–20.
 64. Egbers N, Schwenke C, Maxeiner A, Teichgräber U FT. MRI-guided core needle biopsy of the prostate: acceptance and side effects. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(3):215–21.
 65. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, Weidner W LS. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2017;71(3):353–65.
 66. Wagenlehner FME, Van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Çek M, Grabe M, et al. Infective complications after prostate biopsy: Outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, A prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol*. 2013;63(3):521–7.
 67. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, Borkowski A, Schulman C MM. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol*. 2001;166(3):856–60.
 68. McNeal JE. Histology for pathologists 2nd. In: 2nd. 1997. p. 997–1017.
 69. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology*. 2012;1(60):59–74.

70. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T KE. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(6):428–35.
71. Brimo F, Montironi R, Egevad L, Erbersdobler A, Lin DW, Nelson JB, et al. Contemporary grading for prostate cancer: Implications for patient care. *Eur Urol*. 2013;63(5):892–901.
72. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244–52.
73. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL BJ. See 1 citation found using an alternative search: The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008;63(4):387–95.
74. Horwitz EM. *Prostate Cancer*. 2017;
75. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, Yamamoto T, Mamedov A LA. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;20(33):272–7.
76. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Worldwide : The PRIAS Study. 2013;63(2013):597–603.
77. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, et al. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol*. 2016;70(6):954–60.
78. Simpkin AJ, Tilling K, Martin RM, Lane JA, Hamdy FC, Holmberg L, et al.

- Systematic review and meta-analysis of factors determining change to radical treatment in active surveillance for localized prostate cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2015;67(6):993–1005. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.01.004>
79. Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2810–6.
 80. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Spångberg A, Andrén O, Palmgren J, Steineck G, Adami HO JJ. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(10):932–42.
 81. De Carlo F, Celestino F, Verri C, Masedu F, Liberati E, Di Stasi SM. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: Surgical, oncological, and functional outcomes: A systematic review. *Urol Int*. 2014;93(4):373–83.
 82. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, Lagerkvist M, Damber JE, Bjartell A, Hugosson J, Wiklund P SGL steering committee. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015;68(2):216–25.
 83. Eden CG, Arora A, Rouse P. Extended vs standard pelvic lymphadenectomy during laparoscopic radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2010;106(4):537–42.
 84. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Sun M, Freschi M, Salonia A, Karakiewicz PI, Rigatti P MF. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012;61(3):480–7.
 85. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA YN.

- Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989;141(5):1076–83.
86. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P TU. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pr*. 2004;58(4):582–90.
 87. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: Why and how? *Eur Radiol*. 2010;36(3):362–3.
 88. Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* [Internet]. 2014;65(6):1034–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.013>
 89. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2035–41.
 90. Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, Brachert M, Lohm G, Miller K, et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy - What is the best time to treat? *Radiother Oncol* [Internet]. 2012;103(2):239–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2011.10.024>
 91. Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ, Showalter TN. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *Eur J Cancer* [Internet]. 2012;48(6):837–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.08.013>
 92. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Höcht S, Miller K, Siegmann A, et al. Achieving an Undetectable PSA After Radiotherapy for Biochemical Progression After Radical Prostatectomy Is an Independent Predictor of Biochemical Outcome-Results of a Retrospective Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(4):1009–16.

93. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate Cancer – Specific Survival Following Salvage Radiotherapy vs Observation After Radical Prostatectomy. *JAMA* [Internet]. 2008;299(23):2760–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.23.2760>
94. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, Humphreys EB, Carducci MA, Partin AW, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: Long-term follow-up. *BJU Int*. 2012;109(1):32–9.
95. Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, Scardino PT, Wood DP, Kibel AS, et al. Nomogram predicting prostate cancer-specific mortality for men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2015;67(6):1160–7.
96. D’Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D CM. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol*. 2004;172(5Pt2):S42-6.
97. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC PA. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005;294(4):433–9.
98. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: The impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* [Internet]. 2011;59(6):893–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.02.026>
99. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD WP. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999;281(17):1591–7.
100. Zaorsky NG, Shaikh T, Murphy CT, Hallman MA, Hayes SB, Sobczak ML, et al. Comparison of outcomes and toxicities among radiation therapy treatment

- options for prostate cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2016;48:50–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.06.006>
101. Kalbasi A, Li J, Berman AT, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2015;1(7):897. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2015.2316>
 102. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9327):103–6.
 103. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L PM. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997;337(5):295–300.
 104. Bolla M, De Reijke TM, Tienhoven G Van, Van Den Bergh ACM, Oddens J, Poortmans PMP, et al. Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:2516–27.
 105. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: A phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2497–504.
 106. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, Amin MB, Balogh AG, Chinn DM, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: Radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):332–9.
 107. Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Effect of Increasing Radiation Doses on Local and Distant Failures in Patients With Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(1):16–22.

108. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ WWJ. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28(1):7–16.
109. Asbell SO, Krall JM, Pilepich M V., Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15(6):1307–16.
110. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich M V. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: Updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):800–7.
111. Kaffenberger SD, Keegan KA, Bansal NK, Morgan TM, Tang DH, Barocas DA, et al. Salvage Robotic Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy : A Single Institution , 5-Year Experience. *J Urol.* 2013;189(2):507–13.
112. DC. B. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology.* 1999;54(5):880–3.
113. Roach M, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH SH. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):965–74.
114. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A Systematic Review of the Role of Imaging before Salvage Radiotherapy for Post-prostatectomy Biochemical Recurrence. *Clin Oncol.* 2010;22(1):46–55.
115. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE JJ. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol.* 2008;180(2):559–63.
116. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-

- dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer*. 2003;97(4):1127–33.
117. G. A. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer: a review. *Eur Urol*. 2006;50(5):927–34.
 118. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol*. 2006;24(3):289–95.
 119. Verdaguer IP. Discurso de Apertura de la Real Academia de Medicina de Comunidad Valenciana, 2011.
 120. Prada Gómez PJ, Canteli M, Alonso A, Olay L, Alonso R, Reinerio R, Juan G FJ. Brachytherapy results in prostatic cancer. *Arch Esp Urol*. 1999;52(1):32–8.
 121. Guinot JL, Lanzós E, Muñoz V, Polo A RA. Guía de braquiterapia. 2008. 1-628 p.
 122. Halperin. EC, Pérez. CA BL. Principles and practice of radition oncology.
 123. Chao MW, Grimm P, Yaxley J, Jagavkar R, Ng M LN. Brachytherapy: state-of-the-art radiotherapy in prostate cancer. *BJU Int*. 2015;116 Suppl:80–8.
 124. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, Butler WM, Grimm PD, Stone NN, Potters L, Zietman AL ZMABS. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):6–19.
 125. Lehrer S, Cesaretti J, Stone NN, Stock RG. Urinary symptom flare after brachytherapy for prostate cancer is associated with erectile dysfunction and more urinary symptoms before implantation. *BJU Int*. 2006;98(5):979–81.
 126. Gómez-Iturriaga Piña A, Crook J, Borg J, Ma C. Biochemical disease-free rate and toxicity for men treated with iodine-125 prostate brachytherapy with D90≥180 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(2):422–7.
 127. Cesaretti. JA, Stone. NN SR. Urinary symptom flare following I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(4):1085–92.

128. Crook J, Fleshner N, Roberts C, Pond G. Long-Term Urinary Sequelae Following 125Iodine Prostate Brachytherapy. *J Urol*. 2008;179(1):141–6.
129. Keyes M, Miller S, Pickles T, Halperin R, Kwan W, Lapointe V, et al. Late urinary side effects 10 years after low-dose-rate prostate brachytherapy: Population-based results from a multiphysician practice treating with a standardized protocol and uniform dosimetric goals. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(3):570–8.
130. Eriguchi T, Yorozu A, Kuroiwa N, Yagi Y, Nishiyama T, Saito S, Toya K, Hanada T, Shiraishi Y, Ohashi T SN. Predictive factors for urinary toxicity after iodine-125 prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy. *Brachytherapy*. 2016;15(3):288–95.
131. Williams SG, Millar JL, Duchesne GM, Dally MJ, Royce PL, Snow RM. Factors predicting for urinary morbidity following 125iodine transperineal prostate brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2004;73(1):33–8.
132. Thomas C, Keyes M, Liu M, Moravan V. Segmental Urethral Dosimetry and Urinary Toxicity in Patients With No Urinary Symptoms Before Permanent Prostate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(2):447–55.
133. Chan. EK, Keyes. M, Pickles. T, Laponte. V, Spadinger. I, McKenzie. M MW. Decline in acute urinary toxicity; a long-termn study in 2011 patients with prostate brachytherapy within a provincial institution. *Brachytherapy*. 2014;13:46–52.
134. Stone NN, Stock RG. Long-term urinary, sexual and rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years. *Urology*. 2007;69:338–42.
135. Kishan A, Kupelian P. Late rectal toxicity after low-dose-rate brachytherapy: incidence, predictors and management of side effects. *Brachytherapy*. 2015;14:148–59.
136. Sanda MG, Dunn RL, Michalsky J, Sandler HM, Northouse L, Ph D, et al. Quality of Life and Satisfaction with Outcome among Prostate-Cancer Survivors.

- N Engl J Med. 2008;358:1250–61.
137. Rasmussen E, Gunnlaugsson A, Kjellen E, Nilsson P, Einarsdottir M, Wieslander E, et al. Low-dose rate brachytherapy with I-125 seeds has an excellent 5-year outcome with few side effects in patients with low-risk prostate cancer. *Acta Oncol.* 2016;(February 2017):1–6.
 138. Kao J, Stone NN, Lavaf A, Dumane V, Cesaretti JA, Stock RG. 125I Monotherapy Using D90 Implant Doses of 180 Gy or Greater. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(1):96–101.
 139. Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, McKenzie M, Pai H, et al. Predictive Factors for Acute and Late Urinary Toxicity After Permanent Prostate Brachytherapy: Long-Term Outcome in 712 Consecutive Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):1023–32.
 140. Shiraishi Y, Yoroza A, Ohashi T, Toya K, Saito S, Nishiyama T, et al. A Dose-response analysis of biochemical control outcomes after 125I monotherapy for patients with favorable-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(5):1069–75.
 141. Guinot JL, Ricós JV, Gimeno J, Tortajada MI, Carrascosa M, Santos M, Casanova J, Soler P, Crispín V AL. Results of 125-iodine seed implant with preplanning system in 250 patients with prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2011;35(6):339–44.
 142. Prada PJ, Hevia M, Juan G, Abascal JM, Rúa Á De, Fernández J, et al. BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA (I 125) EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO . RESULTADOS PRELIMINARES A 5 AÑOS . *Arch Esp Urol.* 2005;3(58):213–26.
 143. Jacobs B, Smith R, Beriwal S, Benoit R. Changes in lower urinary tract symptoms after prostate brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy.* 2011;3(3):115–20.
 144. Desai J, Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. *Radiat*

- Oncol Investig. 1998;6(3):135–41.
145. Crook J, McLean M, Catton C, Yeung I, Tsihlias J, Pintilie M. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(2):453–60.
 146. MD T, RG S, NN S. Identification of patients at risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol.* 1998;160(4):1379–82.
 147. Ohga. S, Nakamura. K, Shioyama. Y, Tatsugami. K, Sasaki. T, Nonoshita. T, Yoshitake. T, Asai. K, Hirata. H, Naito. S HH. Acute urinary morbidity after permanent 125I implantation for localized prostate cancer. *J Radiat Res.* 2014;55:1178–83.
 148. Steggerda MJ, van der Poel HG, Moonen LMF. An analysis of the relation between physical characteristics of prostate I-125 seed implants and lower urinary tract symptoms: Bladder hotspot dose and prostate size are significant predictors. *Radiother Oncol.* 2008;88(1):108–14.
 149. Salem N, Simonian-Sauve M, Rosello R, Alzieu C, Gravis G, Maraninchi D BF. Predictive factors of acute urinary morbidity after iodine-125 brachytherapy for localised prostate cancer: a phase 2 study. *Radiother Oncol.* 2003;66(2):159–65.
 150. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM. Minimizing prostate brachytherapy-related morbidity. *Urology.* 2003;62(5):786–92.
 151. Stone NN, Gerber NK, Blacksborg S, Stone J, Stock RG. Factors influencing urinary symptoms 10 years after permanent prostate seed implantation. *J Urol.* 2012;187(1):117–23.
 152. Gutman S, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, et al. Severity categories of the International Prostate Symptom Score before, and urinary morbidity after, permanent prostate brachytherapy. *BJU Int.* 2006;97(1):62–8.
 153. Zelefsky MJ, Nedelka MA, Arican ZL, Yamada Y, Cohen GN, Shippy AM, et al.

- Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: Reduced morbidity with an intraoperative brachytherapy planning technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy. *Brachytherapy*. 2008;7(1):1–6.
154. Cosset JM, Flam T, Belin L, Thiounn N, Pierrat N, Pontvert D, et al. Long-term results of permanent implant prostate cancer brachytherapy: A single-institution study of 675 patients treated between 1999 and 2003. *Cancer Radiother*. 2016;20(4):261–7.
 155. Burri RJ, Stone NN, Unger P SR. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(5):1338–44.
 156. Valicenti RK, Winter K, Cox JD, Sandler HM, Bosch W, Vijayakumar S, et al. RTOG 94-06: Is the addition of neoadjuvant hormonal therapy to dose-escalated 3D conformal radiation therapy for prostate cancer associated with treatment toxicity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(3):614–20.
 157. Petit JH, Gluck C, Kiger WS, Laury Henry D, Karasiewicz C, Talcott JA, et al. Androgen deprivation-mediated cyto-reduction before interstitial brachytherapy for prostate cancer does not abrogate the elevated risk of urinary morbidity associated with larger initial prostate volume. *Brachytherapy*. 2007;6(4):267–71.
 158. Taussky D, Bae K, Bahary JP, Roach M, Lawton CA, Shipley WU, et al. Does Timing of Androgen Deprivation Influence Radiation-Induced Toxicity? A Secondary Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9413. *Urology*. 2008;72(5):1125–9.
 159. Keyes M, Pickles T, Crook J, McKenzie M, Cheung A, Spadinger I, LaPointe V, Bachand WF MJ. Effect of aging and long-term erectile function after iodine-125 prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2015;14(3):334–41.
 160. Emara AM, Chadwick E, Nobes JP, Abdelbaky AM, Laing RW, Langley SEM. Long-term toxicity and quality of life up to 10 years after low-dose rate brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int*. 2012;109:994–1000.

161. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL, Kurko BS, et al. Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(2):437–47.
162. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Stipetich RL, Abel LJ LJ. Erectile function after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(4):893–902.
163. Mabjeesh N, Chen J, Beri A, Stenger A MH. Sexual function after permanent 125I-brachytherapy for prostate cancer. *Int J Impot Res*. 2005;17(1):96–101.
164. Loon Ong. W, Hindson. BR, Beaufort. C, Pharoah. P MiJ. Long-term erectile function following permanent seed brachytherapy treatment for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2014;112:72–6.
165. Snyder. KM, Stock. RG, Buckstein. M SN. Long-term potency preservation following brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110:221–5.
166. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Wallner KE, Kurko BS, Anderson R LJ. Erectile function durability following permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(3):639–48.
167. Potters L, Torre T, Fearn P a, Leibel S a, Kattan MW. Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2001;50(5):1235–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483334>
168. Wallner. K, Sutlier. S, Bergsagel. C MG. Severe rectal complications after prostate brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2015;114:272–5.

8- ANEXOS

8.1 Tablas

Tabla 1. Rango normal de PSA según edad propuesto por Oesterling

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad del PCA3 según distintos puntos de corte

Tabla 3. Número de biopsias evitadas y número de CaP Gleason ≥ 7 diagnosticados con demora según diferentes puntos de corte de 4k

Tabla 4. Recomendaciones de las guías de práctica clínica EAU y NCCN sobre tratamiento con radioterapia externa

Tabla 5. Características de los diferentes isótopos utilizados en LDR-BT

Tabla 6. Dosis prescrita según el tipo de tratamiento e isótopo empleado

Tabla 7. Características clínicas de la serie (I)

Tabla 8. Características clínicas de la serie (II)

Tabla 9. Características clínicas de la serie (III)

Tabla 10. Características patológicas del tumor

Tabla 11. Características de la técnica de LDR-BT de la serie

Tabla 12. Tiempo de seguimiento de la serie

Tabla 13. Cinética del PSA en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Tabla 14. Evolución del IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Tabla 15. Número y porcentaje de pacientes según la categoría del IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Tabla 16. Evolución del IPSS estratificado por edad en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Tabla 17. Relación del IPSS y Qmax en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Tabla 18. Relación del IPSS e IMC en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Tabla 19. Relación del IPSS y DM en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Tabla 20. Relación del IPSS y enfermedad neurológica en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I¹²⁵

Tabla 21. Relación del IPSS e IU pre-tratamiento en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I¹²⁵

Tabla 22. Relación del IPSS y LDR-BT de rescate en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I¹²⁵

Tabla 23. Relación entre el IPSS y el volumen de próstata en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I¹²⁵

Tabla 24. Relación entre el número de agujas e IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I¹²⁵

Tabla 25. Relación entre el número de semillas e IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I¹²⁵

Tabla 26. Relación entre el número de semillas e IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I¹²⁵

Tabla 27. Relación entre el DU1 e IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I¹²⁵

Tabla 28. p-valores de la regresión lineal múltiple con IPSS

Tabla 29. Toxicidad GU

Tabla 30. Evolución de función eréctil en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I¹²⁵

Tabla 31. Relación entre variables clínicas y dosimetría con DE durante el seguimiento (I)

Tabla 32. Relación entre variables clínicas y dosimetría con DE durante el seguimiento (II)

Tabla 33. Relación entre hormonoterapia y DE durante el seguimiento

Tabla 34. Toxicidad GI

Tabla 35. Comparación de las características de nuestra serie

8.2 Figuras

Fig 1. Incidencia de CaP según edad en Suecia entre 1995-1999

Fig 2. Tasas de incidencia de CaP estandarizadas por edad (por 100.000 habitantes)

Fig 3. Riesgo acumulado de CaP según el estudio Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial

Fig 4. Riesgo acumulado de muerte por CaP según el estudio Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial

Fig 5. Riesgo acumulado de muerte por CaP según el estudio European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

Fig 6. Probabilidad de biopsia de próstata de repetición positiva en función del valor de PCA3

Fig 7. Imagen ecografía transrectal. Nódulos hipoecoicos en la zona periférica de la próstata

Fig 8. Modelo topográfico por sectores de la próstata

Fig 9. Escala de PI-RADS versión 2

Fig 10. Técnica de la biopsia sextante parasagital de Hodge

Fig 11. Técnica de la biopsia sextante de Stamey. En color azul, esquema de la biopsia sextante parasagital de Hodge. En color rojo, esquema de la biopsia sextante periférica propuesta por Stamey

Fig 12. Rentabilidad diagnóstica de las técnicas de biopsia ampliada de la próstata frente a la biopsia sextante

Fig 13. Técnica de la infiltración anestésica de los plexos neurovasculares de Nash

Fig 14. Comparación de varias técnicas de anestesia local en la biopsia de próstata

Fig 15. Comparación entre los esquemas de los patrones de Gleason. Izquierda: original de la publicación de Gleason. Centro: modificación propuesta por la ISUP en 2005. Derecha: modificación propuesta en 2010.

Fig 16. Nomograma de Briganti

Fig17. Áreas anatómicas de definición de extensión de disección en linfadenectomía

Fig 18. Distribución anual del número de implantes de LDR-BT

Fig 19. Tiempo de seguimiento de la serie

Fig 20. Cinética del PSA en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Fig 21. Evolución del IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Fig 22. Evolución del IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125} según el valor del IPSS basal

Fig 23. Número y proporción de pacientes según la categoría del IPSS en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Fig 24. Evolución del IPSS estratificado por edad en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Fig 25. Evolución del IPSS en función de la presencia de DM en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Fig 26. Evolución del IPSS en función de la presencia de enfermedad neurológica en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Fig 27. Evolución del IPSS en función de la presencia de incontinencia urinaria pre-tratamiento en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Fig 28. Evolución del IPSS según el tipo de LDR-BT

Fig 29. Evolución del IPSS estratificado por volumen de próstata en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Fig 30. Evolución del IPSS según número de agujas utilizado en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I^{125}

Fig 31. Evolución del IPSS según número de semillas utilizado en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I¹²⁵

Fig 32. Evolución del IPSS según D90 administrado en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I¹²⁵

Fig 33. Evolución del IPSS según DU1 administrado en nuestra serie de LDR-BT con semillas de I¹²⁵

Fig 34. Toxicidad GU

Fig 35. Evolución de la función eréctil

Fig 36. Toxicidad GI